

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Oskar-Helene-Heim

Direktor: Prof. Dr. med. G. Friedebold

Der zeitliche Ablauf der endostalen Knochen-
bildung in der Kaninchentibia, hervorgerufen
durch Gleichstrom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Elke Göhre
geb. Schneider

aus Berlin

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550817_0077

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Oskar-Helene-Heim

Direktor: Prof. Dr. med. G. Friedebold

Der zeitliche Ablauf der endostalen Knochen- bildung in der Kaninchentibia, hervorgerufen durch Gleichstrom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Elke Göhre
geb. Schneider
aus Berlin

Referent: Professor Dr.med. Manfred W e i g e r t

Korreferent: Professor Dr.med. Richard M a a t z



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 16. 6. 1972

Meinen lieben Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Grundriss der modernen Theorien der Osteogenese	1
Die Kollagensynthese und die Mineralisierung	
B. Die Beeinflussung der Knochenbildung	4
Die medikamentöse Beeinflussung	
Die mechanische Beeinflussung	
Die Stimulierung der Knochenbildung durch elektrischen Strom	
C. Problemstellung	10
D. Die histologische Darstellung von neugebildetem Knochen durch tetracyclinmarkierte Kunststoffschnitte	11
E. Versuchsanordnung und Methodik	14
F. Versuchsergebnisse und Diskussion	17
G. Zusammenfassung	22
H. Anhang: Abbildungen der Paraffinschnitte, Kunststoffschnitte und Röntgenaufnahmen	23
I. Literaturverzeichnis	68

A. Grundriss der modernen Theorien der Osteogenese

Die Theorien über die Osteogenese sind mannigfaltig und manchem Wechsel unterworfen worden. Anhand der modernen Literatur wollen wir daher versuchen, ein einheitliches Konzept zu bekommen, um daraus eine Beziehung zu den von uns gefundenen Vorgängen bei der Knochenneubildung zu finden.

ROBINSON und CAMERON (64.), TRUETA und LITTLE (71.), BASSETT (6.), YOUNG (82.), ANDERSON und PARKER (2.) haben beschrieben, dass beim Längenwachstum der Knochen eine vermehrte Zellteilung, d.h. Zunahme der Mitoserate der Chondrozyten, Voraussetzung für die enchondrale Verknöcherung ist. Hierbei kommt es interessanterweise zu pH-Veränderungen, wie NAKAGAWA und TATEIWA (58.) zeigen konnten. Aus den Chondrozyten werden allerdings, wie neuere Untersuchungen zeigen, keine Osteoblasten. Ihre Herkunft ist immer noch sehr umstritten. Dass sie vom Periost, bzw. Endost stammen, ist eine alte Lehre (Lemcke, 1937: Beim Tier kann Mark und Periost vollwertigen Kallus liefern). Heute nimmt man an, dass sie entweder durch Metaplasie von Zellen in der Embryogenese, von pluripotenten Mesenchymzellen, aus denen primitive Fibroblasten hervorgehen, die ihrerseits je nach Milieubedingungen zu Fibroblasten, Chondroblasten oder Osteoblasten werden können (SHAW und BASSETT 66.) oder von aktivierten Endothelzellen der Blutgefäße stammen. Daher soll auch nur in Anwesenheit von Blutgefäßen eine Osteogenese möglich sein. Andernfalls bildet sich Knorpel, oder es entstehen Osteoklasten, die den gebildeten Knochen wieder abbauen.

Neueste Untersuchungen von BENTLEY und GREER (16.) bestätigen ebenfalls die Herkunft der Osteoblasten aus mesenchymalen Elementen. Sind die Osteoblasten in kalzifizierter Matrix gefangen, nennen wir sie mit TAVES (70.) Osteozyten. Diese durchziehen mit ihren zytoplasmatischen Fortsätzen, mit denen sie netzartig untereinander verbunden sind, den Knochen. Die zytoplasmatischen Fortsätze werden durch eine limitierende Scheide, die vorwiegend aus Poly-

sacchariden aufgebaut ist, begrenzt. Diese limitierende Scheide trennt die zirkulierende perikapilläre Flüssigkeit vom kalzifizierten Knochen (WASSERMANN und YAEGER 74.).

Die Kollagensynthese und die Mineralisierung

Das Kollagen ist die wesentliche organische Komponente des Bindegewebes, speziell der Knorpel- und Knochenmatrix (ROGERS, WEIDMANN und PARKINSON 65.). Freie Aminosäuren werden in die Zelle aufgenommen und in eine aktivierte Form gebracht (MILLER und MARTIN 54.). Die aktivierten Aminosäuren werden durch die Transfer-Ribonucleinsäure zu Polypeptidketten an den Ribosomen fixiert (LAITINEN 46., MILLER und MARTIN 54. und FERNANDEZ 31.). Aus 3 Polypeptidhelices entsteht so das Tropokollagenmolekül von einer Länge von 2.400 Angström (RAMACHANDRAN und KARTHAN 63.). Dieses Molekül wird nun in den extrazellulären Raum abgegeben (HANCOX und BOOTHROYD 40.). Es erfolgt eine Aggregation zum Kollagenmolekül, das im Knochen zur Ausbildung der typischen Periodenbänderung von 640 Angström führt, während diese Bänderung im Knorpel ausbleibt (HERRING 41, COX und GRANT 24.). Ferner besteht auch ein Unterschied der Knorpel- und Knochenfibrillen in der Differenz des Durchmessers, dabei sollen die verschiedenen Bedingungen im Knorpel und Knochen zu einer Differenz in der Zusammensetzung der Fibrillen aus den Tropokollagenmolekülen führen, der chemisch ein Unterschied in der Bindung der Seitenkette zugrunde liegt. Die weitere Stabilisierung, vor allem im Knochenkollagen, kommt durch zunehmende Ausbildung von intra- und intermolekulären chemischen Bindungen zustande (LAITINEN 46., GLIMCHER 38., COOPER und RUSSEL 23, VEIS, SPECTOR und CARMICHAEL 73., HERRING 41. und MILLS und BAVETTA 55.). Dabei scheint die Anwesenheit von sauren Mucopolysacchariden als Leitschiene für die extrazelluläre Aggregation von Tropokollagenmolekülen zu Kollagenfibrillen Voraussetzung zu sein. Die Synthese der Mucopolysaccharide allerdings findet in der Zelle statt und zwar bilden sowohl Osteoblasten als auch Chondroblasten als auch Chondrozyten Mucopolysaccharide, deren Menge im Knorpel 6-8 mal

höher ist als im Knochen. Die Mucopolysaccharide haben Polyelektrolytnatur mit über 2.000 Ladungen, bestehend aus Carboxyl- und Estersulfatgruppen. Durch Neutralisierung dieser Polyanionen mit Kationen oder durch elektrischen Strom kann es zur Präzipitation des Mucopolysaccharids kommen als Vorstufe zur Mineralisierung. Voraussetzung dafür ist allerdings eine kalzifizierbare Matrix, die aus Kollagen, Mucopolysacchariden und Lipiden besteht. Ferner muss eine lokale Konzentrationserhöhung der Phosphat- und Calciumionen zur Bildung des Hydroxylapatits vorhanden sein. Die von vielen Autoren akzeptierte Eigenschaft der Mucopolysaccharide, Calcium zu binden und die Zunahme der Phosphationen und phosphatübertragenden Enzyme (DULCE 27. und 28.) führt dann zu einer Verknöcherung, wenn 1. eine Anreicherung von Osteoblasten, 2. eine kalzifizierbare Matrix und 3. eine lokale Konzentrationserhöhung von Calcium und Phosphat vorhanden ist. Nach Untersuchungen von ARNOTT und PANTARD (5.), HANCOX und BOOTHROYD (40.) beginnt die Mineralisierung in unmittelbarer Nähe der zytoplasmatischen Fortsätze der Osteoblasten. Auch die Resorption fängt im Bereich der lakunären Begrenzung gegenüber den zytoplasmatischen Fortsätzen der Osteozyten durch Tätigkeit der lysosomalen Körperchen an.

B. Die Beeinflussung der Knochenbildung

Schon viel wurde unternommen, um mit Hilfe von Vitaminen, Hormonen und Medikamenten die Kallusbildung zu fördern. So berichteten LINDHOLM, LINDHOLM und PAASIMÄKI (49.) über eine beschleunigte Frakturheilung durch die kombinierte Gabe der Hypophysenhormone STH und TH, während die Kombination von Östrogenen mit dem Anabolikum Dianabol zu einer Beschleunigung der osteochondralen Verknöcherung führen soll (UDUPA und GUPTA 72.). Ebenso werden dem Schilddrüsenhormon Thyroxin und dem Pankreashormon Insulin eine Beschleunigung der Kallusbildung zugeschrieben (SINGH und UDUPA 68.). Das Schilddrüsenhormon soll zu einer Anhäufung von Zitronensäure führen und dadurch die Calciumzitratbildung fördern, die für die Produktion der Knochenmatrix mitverantwortlich ist. MAURITIO (51.) wies dann nach, dass Testosteronpropionat zur Förderung der Kallusbildung führt, während die Anabolika Dianabol und Superanabol eine frühere Mineralisierung des Kallus bewirken sollen.

Auch die Vitamine A und D haben einen Einfluss auf die Knochenbildung. So stellten UDUPA und GUPTA (72.) fest, dass Vitamin A in niedriger Dosierung eine Beschleunigung bei der knöchernen Heilung von Frakturen an Albinoratten bewirkte.

Viel wurde auch unternommen, um mit einem Gesamtknochenextrakt, pulverisiertem Kollagen, Infiltration von Hyaluronsäure, Eierschalenpulver und sterilisiertem Gips, oder der Injektion von alk. Phosphatase in den frakturierten Knochen eine Beschleunigung der Knochenbruchheilung zu erreichen. (MILLST, DAVIS und BROADHURST 56., COLAGO 22., CURRI 25., LELKES und MESZAROS 47., BETTGE und ALTENHÖR 17.)

BELOUS und PANKOV 14., BELOUS, PANKOV, GUSOKAVA, SAVENKO und TIMOSHENKO (15.) konnten zeigen, dass homologe Ribonukleinsäure bei Ratten die Frakturheilung beschleunigt, denselben Effekt fanden MASTORILLI (50.) mit Dimethazine, einem synthetischen Steroid und ALLEN und HARRISON (1.) durch Gabe von Amino-Acetonnitrit.

Auch ATP und Phosphokreatin fördern über die Transphosphorylierung die Frakturheilung. FANTATO (30.), FALDES (52.) und PIPINO und SIMONE (62.) glauben, dass eine Kaliumüberschussdiät die Kallusbildung fördere.

Einen negativen Einfluss auf die Knochenneubildung haben Cortisonderivate, Antibiotika und hochkonzentrierte Ribonucleinsäure. So konnten LINDHOLM, LINDHOLM und LIUKKO (48.) zeigen, dass Hydrocortison eine Verlangsamung der Frakturheilung nach sich zieht, indem sie das Verhalten der Knochenmarkzellen beobachteten. Im Gegensatz hierzu stehen die Beobachtungen von DE FONTI und BACCARI (26.), die zeigten, dass bei verzögerter Knochenbruchheilung durch Cortison dann eine Beschleunigung herbeigeführt werden konnte, wenn die Plasmaelektrophorese einen Anstieg der Globulinfraktion und einen Abfall der eigenen Fraktion zeigte. WOLTALIK (78.) dagegen bewies, dass durch Verabreichung von Streptomycin und Oxytetracyclin eine deutliche Verlangsamung der Kallusbildung erzielt werden konnte, während BELOUC, PANKOV, GUSOKAVA, SAVENKO und TIMOSHENKO (15.) den hemmenden Effekt mit hochkonzentrierter RNS erzielten.

Mechanisch kann die Knochenbildung ebenfalls beeinflusst werden. So führt z.B. die Funktion, d.h. die Belastung eines Knochens zur Hypertrophie, während die Inaktivität zur Atrophie führt. Druck führt zur Knochenneubildung, Zug zur Sehnenbildung. Diese Eigenschaft des Knochens hat WOLFF in dem sog. "WOLFFSCHEN TRANSFORMATIONSGESETZ" so beschrieben:

Die gegebene Form des Knochens verformt sich in der Richtung des funktionellen Drucks in dem Masse, dass belastete, unter vermehrtem Druck stehende Knochenbezirke verdichtet, pathologischerweise sogar sklerosiert werden und unbelastete, bzw. ruhiggestellte Knochen in ihrer Substanz verringert werden.

BASSETT (8. und 9.) entwickelte hieraus unter Verwendung des Begriffs des negativen Feed-back eine Erweiterung des Wolff'schen Transformationsgesetzes, indem er der piezo-

elektrisch entstehenden negativen Polarisierung die Bedeutung eines Stimulus zuerkennt, der zur zellulären Aktivierung und damit zur Knochenneubildung und zum Knochenumbau führt. Dieser Stimulus sollte in gleicher Weise beim Auf- und Umbau des Knochens wirksam werden. So führte die Entdeckung der piezoelektrischen Eigenschaften des Knochens durch YASUDA 1954 (79.) zu zahlreichen Versuchen, mit Hilfe von elektrischem Strom die Knochenneubildung anzuregen.

Die Stimulierung der Knochenbildung durch elektrischen Strom

In letzter Zeit mehren sich nun die Berichte, die sich mit dem elektrischen Phänomen am Knochen beschäftigen. Diese stützen sich zum grossen Teil auf die primäre Beobachtung von YASUDA, der 1954 zeigen konnte, dass der Knochen piezoelektrische Eigenschaften aufweist (79.). Unter Piezoelektrizität verstehen wir die Eigenschaft einiger Kristalle, bei mechanischer Verformung, elektrische Ladungen aufzuweisen. Dieser Begriff war ursprünglich beschränkt auf anorganische Kristalle, denen ein Symmetriezentrum fehlt. Wird ein solcher Körper durch einen von aussen einwirkenden Druck komprimiert, erscheinen Ladungen entgegengesetzter Polarität an entgegengesetzten Oberflächen. Grundsätzlich kommt dieser Effekt dadurch zustande, dass bei einer Trennung der Zentren der Neutralität nach positiven und negativen Ladungen im Kristallgitter das Material entlang bestimmter Achsen verformt wird. Von den bekannten 32 Kristallklassen zeigen 20 piezoelektrische Eigenschaften.

1957 führten FUKUDA und YASUDA (37.) quantitative Messungen der elektrischen Konstante des Knochens durch, wobei die Autoren den piezoelektrischen Effekt und den umgekehrten Effekt, d.h. die mechanische Deformierung der Knochenkristalle im elektrischen Feld nachweisen konnten. Dass diese Eigenschaft nicht an das Vorhandensein lebender Zellen gebunden ist, konnten sie mit Hilfe von hitzegetrockneten Knochen beweisen. Dabei konnten sie keine Änderung der Piezoelektrizität des Knochens finden. Ausserdem konnten sie nachweisen, dass die Stromausbeute am grössten war, wenn die verformende Kraft in einem Winkel von 45° zur Längsachse des Knochens wandert und der unter Zug stehende Knochenbezirk elektropositiv und der unter Druck stehende elektronegativ wird. Die Positivität an der Konvexseite und die Negativität an der Konkavseite vom be-

lasteten Knochen ist zu verstehen als ein Übergewicht von Elektronen auf der Bogeninnenseite.

1962 teilten BASSETT und BECKER (10.) mit, dass die Amplitude des elektrischen Potentials, das im belasteten Knochen entsteht, von der Grösse der Belastung abhängt, während die Art der Polarisierung von der Richtung der Kraft abhängig ist.

FRIEDENBERG, BRIGHTON und SMITH (33. und 34.) haben die Potentiale über Tibia und Femora von Kaninchen und Menschen gemessen und gefunden, dass die Metaphyse gegenüber der Epiphyse elektronegativ war und die Diaphyse elektropositiv. Nach Fraktur des Knochens wurde der ganze Schaft elektronegativ. Dieses Potential ist nach Ansicht der Autoren jedoch nicht piezoelektrischer Natur, sondern stoffwechselbedingt.

STEINBERG, BOSCH, SCHWAN und GLAZER (69.) beanspruchten erwachsene Kaninchenfemora- und tibiae auf Biegung *in vivo*. Auch sie fanden Negativität an der Konkav- und Positivität an der Konvexseite. Es ergab sich auch kein Unterschied zwischen lebenden und toten Knochen und das Ergebnis war unabhängig davon, ob der Knochen feucht oder trocken, gefroren, dehydriert, dekalzifiziert oder deproteinisiert war.

In vivo wird das Piezopotential nicht nur durch die Schwerkraft und die antagonistischen Muskelspannungen ausgelöst, vielmehr auch durch den vasculären Druck der Pulswelle, den Ruhetonus der Muskulatur, die Willküranspannung und die kontinuierliche Aktivität der Zellbewegung. Alle diese Kräfte rufen nach BASSETT (9.) eine Kette von elementaren Biopotentialen hervor, die zu an der Oberfläche messbaren Ladungen führen.

Als erstem gelang es IIDA (42.), durch Implantation von Elektroden in die Markhöhle von Tieren, mit Hilfe von Gleichstrom endostale Knochenbildung zu erzeugen. YASUDA und NOGUCHI und SATA (80.) konnten mit einer ähnlichen Versuchsanordnung im Bereich der Kathode endostale Knochenproliferation erzielen. Es bildete sich eine Knochenleiste in der Markhöhle zwischen Anode und Kathode.

BASSETT, PAWLICK und BECKER (11.) beobachteten bei ihren Versuchen, dass der an den Knochen herangebrachte Strom innerhalb von wenigen Tagen dadurch absank, dass sich durch Gasbildung an den Elektroden eine Polarisierung ausbildete. Nach 14 Tagen fand sich eine starke tumor-ähnliche Zellproliferation in der Markhöhle und nach weiteren 8 Tagen zeigte sich reifer Knochen in der Nähe der Kathode und Osteoklasie und Nekrose in der Nähe der Anode. O'CONNOR, CHARLTON, CURRY, KIRBY und WOODS (60.) versuchten diese Experimente zu wiederholen und fanden auch ähnliche Ergebnisse wie BASSETT und Mitarbeiter, nur nicht mit solcher Gesetzmässigkeit. Sie fanden nämlich auch an der Anode neu gebildete Knochenbälkchen.

ANDREWS und FRIEDENBERG (4.) wandten in ähnlicher Versuchsanordnung Gleichstromeinheiten bei erwachsenen Neuseelandkaninchen an und konnten 1,5, 10, 20, 50 und 100 Mikro-Ampère an den Knochen heranbringen. Sie kontrollierten den Strom alle 3 Tage durch nach aussen geleitete Drähte und fanden bei Einwirkung von Stromstärken unter 5 Mikro-Ampère keinen Effekt, nach 10-50 Mikro-Ampère Destruktion am positiven Pol und Knochenneubildung am negativen Pol. Das Optimum der Stromstärke lag nach diesen Autoren bei 5-10 Mikro-Ampère.

C. Problemstellung

Bei allen diesen bisherigen Versuchsanordnungen zur Stimulierung der Knochenneubildung durch elektrischen Strom lag die Schwierigkeit darin, dass es nicht gelang, den auf den Knochen einwirkenden Strom über längere Zeit konstant zu halten.

Durch die Implantation von Elektroden, die durch subcutan verlaufende Litzen mit einer aussen am Rücken festgeschallten Gleichstromeinheit verbunden waren, konnte ein auf den Knochen einwirkender Gleichstrom täglich kontrolliert und damit konstant gehalten werden. Mit dieser Versuchsanordnung gelang es, eine zur Anregung der intramedullären Osteogenese optimale Stromstärke herauszufinden, die zu reproduzierbaren Ergebnissen führte (WEIGERT 75. und 76.). Die Stromstärke, die bei Kaninchen mit Gesetzmässigkeit zur intramedullären Spongiosabildung führt, liegt bei 38 Mikro-Ampère. Bei dieser Stromstärke fand WEIGERT (76.), wenn sie über 21 Tage lang konstant geblieben war, dass an der Kathode immer Knochenneubildung aufgetreten war, die meist die ganze Markhöhle erfüllt, und an der Anode, neben etwas geringerer Kallusbildung, sich mehr oder weniger stärkere Nekrosen ausgebildet hatten.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkung des Gleichstroms an den Elektroden in Abhängigkeit von der Zeit histologisch mit Hilfe von HE gefärbten Paraffinschnitten und Tetracyclin markierten Kunststoffschnitten zu untersuchen.

D. Die histologische Darstellung von neugebildetem
Knochen durch tetracyclinmarkierte Kunststoffschnitte

Um die Mineralisierungsvorgänge im Knochen zeitlich beobachten zu können, wurden die Knochen mit Tetracyclin markiert, während sich am entkalkten Paraffinschnitt die organische Knochengrundsubstanz histologisch darstellen lässt.

Schon 1950 entdeckte ANDRÉ (3.), dass sich das Tetracyclin in Knochengewebe anreichert und dort nachweisbar bleibt, auch wenn es aus den anderen Geweben längst verschwunden ist. MILCH (52.) konnte 1958 zeigen, dass die Tetracyclinaufnahme in aktivem Knochen viel grösser war, als in schon fertiggestelltem und dass das Tetracyclin in Zonen neuer Proliferation konzentriert war, nicht aber in verkalkendem Knorpel. Seine Erklärung dafür ist, dass das Tetracyclin mit dem Calcium und dem Mucopolysaccharid der Knochenmatrix reagiert. BEVELANDER (18.) stellte fest, dass das Tetracyclin mit Schwermetallen, wie Ca und Mg Chelate bildet und dieser Komplex in dem Moment mit dem Mucopolysaccharid der Knochenmatrix reagiert, wo neuer Knochen gebildet wird. COHLAN et al. (21.) beobachteten, dass hohe Dosen von Tetracyclin das Längenwachstum der Knochen beeinträchtigte, wenn es Frühgeborenen über eine Periode von 14-23 Tagen verabreicht wurde. Dieser Effekt war jedoch reversibel und das normale Längenwachstum setzte schnell wieder ein, wenn die Tetracycline abgesetzt wurden. NORTON et al. (59.) fanden, dass nur Dosen, die ungefähr 12 Mal grösser waren, als die therapeutische Dosis, einen inhibitorischen Effekt auf wachsenden Knochen hatten. Sie beobachteten, dass das Tetracyclin offenbar auf zwei Wegen in wachsenden Knochen eingebaut wurde; 1. In verknöchernde Knochenbälkchen und 2. in Knorpel, in einer Art und Weise, die mit der Verkalkung nicht in Zusammenhang zu bringen ist. FROST, VILLANUEVA, ROTH und STANISAVLJEVIC (35.) stellten auch fest, dass die Darstellung der markierten Zonen davon abhängig ist, dass das Knochen-

gewebe nicht entkalkt wird, da die Tetracycline mit dem Calcium eine Chelatverbindung in dem Augenblick eingehen, indem die Matrix mineralisiert wird. Bei einer Entkalkung würde also das Calcium herausgelöst und die Markierung beseitigt werden. Das als Apatit vorliegende Knochenmineral reagiert nicht mit dem Tetracyclin. Die Tetracycline lagern sich in der Zone der Mineralisierung des Knochengewebes ab. Sowohl in den Haverschen Systemen des kompakten Knochens, wie am spongiösen Knochen erhält man markierte Zonen, die bei UV-Bestrahlung gelb aufleuchten. An einem kompakten Knochen des Femurs z.B. sieht man die Zonen in einzelnen Haverschen Systemen entweder als leuchtenden Innenraum, der den Haverschen Kanal unmittelbar und vollständig umgibt, oder als halb- und vollständigen Kreis unter einer mehr oder weniger breiten Appositionszone. Diese Zonen entsprechen den osteoiden Säumen. Im spongiösen Knochengewebe aus Regenerationszonen sind die freien Kanten von einem schmalen, teils breiteren, aufleuchtenden Saum bedeckt.

Auch EGER und KÄMMERER (29.) beschrieben 1967, dass das Tetracyclin immer in den osteoiden Säumen und Appositionszonen erscheint, wo Ummengen von Calciumionen lokalisiert sind. Diese sind in chelatähnlicher Form an die sauren Mucopolysaccharide gebunden, die sehr reichlich in den osteoiden Säumen zu finden sind. Die Tetracycline formen nun mit dem Calcium ihrerseits Chelatbindungen. Diese Verbindung ist jedoch nicht ausreichend für eine dauerhafte Fixierung des Antibiotikums an den Knochen. Neben der Bildung von Chelaten muss also noch ein zusätzlicher Faktor vorhanden sein, der die dauerhafte Fixierung ermöglicht. MILCH et al. (53.) glaubten, dass das Tetracyclin mit dem Calcium über ein Sauerstoffatom in Verbindung steht. In Übereinstimmung mit diesen Autoren meinen EGER und KÄMMERER (29.), dass bei Beginn der Mineralisierung Phosphat in den kollagenen Fibrillen abgelagert wird, das mit dem Calcium ein schwerlösliches tertiäres Phosphat ergibt,

welches mit dem Tetracyclin über eine Sauerstoffbrücke verbunden wird. Die feste und dauerhafte Fixierung des Tetracyclins ereignet sich nur in dem Moment der Auskristallisierung des Mineralsalzes. Dieser Tetracyclin-Apatit-Komplex bleibt über Jahre nachweisbar. MÜNZENBERGER und GEBHARDT (57.) bezweifelten aber 1969 diese Chelatbindungstheorie. Sie sagten zwar auch, dass das Tetracyclin mikroskopisch immer dort zu finden ist, wo neuer Knochen zur Zeit der Applikation gebildet wird, genauer: in den Anteilen des osteoiden Saumes, der gerade primär mineralisiert. Die genaue chemische Lokalisation sei aber noch immer strittig. Strukturuntersuchungen des Tetracyclins machen wahrscheinlich, dass die Bindung nicht an das Knochenmineral, sondern an das Gerüsteiweiss, das Kollagen, vor sich geht, und dass beim Einbau eine kompetitive Konkurrenz zwischen Tetracyclin und Knochenmineral besteht.

B. Versuchsanordnung und Methodik

Die Versuche wurden an 21 Kaninchen beiderlei Geschlechts im Alter von 20 bis 30 Wochen durchgeführt. Es wurden Elektroden aus Platin-Iridiumdraht im Durchmesser von 0,6 mm auf kleine Plastikträger im Abstand von 1 cm montiert, die Enden an eine Kunststofflitze gelötet und diese Doppel-elektrode mit Simplex isoliert. Die Implantation erfolgte unter streng aseptischen Kautelen am mit Phentotal i.v. oder Thalamonal i.m. narkotisierten Tier. Nach präparativer Freilegung beider Tibiae wurden an der Aussenseite mit einem Uhrmacher-Stahl-drillbohrer manuell 2 Öffnungen im Durchmesser von 0,6 mm in die Corticalis gebohrt. Die eingeführte Doppel-elektrode wurde mit Chrom-Katgut Cerclagen fixiert. Die freien Enden der beiden Litzen, die verschiedenfarbig waren, wurden mit Hilfe einer V2A Stahlstange subcutan bis zwischen beide Schulterblätter hochgeführt und hier durch die Haut gestossen. Mit Hilfe eines aus kräftigen Leinenbändern gebildeten Rucksacks, der beide Vorderläufe und den Hals kreuzweise umfasste, wurde ein Metallkästchen zwischen beiden Schulterblättern montiert (Abb.1). Eine Öffnung auf der der Haut anliegenden Seite diente zum Durchführen der freien Litzen. In dem Kästchen war die Batterieeinheit befestigt (Abb.2). Die freien Enden der Litzen wurden mit der Einheit verlötet. Nach schichtweisem Wundverschluss mit fortlaufendem Chrom-Katgut durch Matratzennaht der Haut wurde die Wunde mit Nobecutanspray abgedeckt. Ein zusätzlicher Verband oder Gips wurden nicht angelegt. Es wurde eine Stromstärke von 38 Mikro-Ampère an die Kaninchentibiae herangebracht und täglich nachgemessen.

Die Tiere wurden in Einzelkäfigen untergebracht, damit sie sich nicht gegenseitig die Kästchen abnagen. Die Ernährung erfolgte mit der Standardkost, bestehend aus Kaninchenpellets und Wasser.

Von den 21 Kaninchen wurden jeweils drei Tiere nach 3,6,9,12,15,18 und 21 Tagen getötet. Bei den Versuchsserien, die über 12,15,18 und 21 Tage liefen, wurde einen Tag nach der Operation den Kaninchen je 250 mg Terravenös i.v. gespritzt, und zwar deshalb, weil die Tiere bei sofortiger Injektion post operationem oft verstarben. Ausserdem wurde bei diesen Tieren eine Stunde vor der Tötung noch einmal 30 mg/kg Teracyclin i.v. gegeben. Die Tötung erfolgte durch eine Überdosis von intravenös injiziertem Thalamonal.

Danach wurden die Tibiae ausgelöst und geröntgt. Dann wurden die Knochen für die Paraffineinbettung in Formalin und die für die Kunststoffeinbettung in Alkohol eingelegt. Nach 24 Stunden wurde der Knochen an den Stellen, an denen Elektroden sassen, zersägt und für die Paraffineinbettung in einer Lösung von 80 ml rauchender HCL, 100 ml Ameisensäure und 820 ml H₂O bei einer Stromstärke von 1,5 Volt entkalkt. Die Knochen wurden drei Tage in dieser Lösung belassen und dann 24 Stunden in 5 %iges Lithiumsulfat bei 4° Celsius gelegt. Nunmehr wurden sie 24 Stunden unter fliessendem Wasser gewässert. In jeweils 24 stündigem Abstand wurden die Knochenstücke in 70 %igen Alkohol, 80%igen, 96 %igen, einem Gemisch aus Butanol und 96 %igen Alkohol 1 : 1, Butanol, einem Gemisch aus Butanol und Paraffin bei 56° Celsius 1 : 1 und reinem Paraffin bei 56 ° Celsius eingebettet. Dann wurde das flüssige Paraffin in kleine Ausgussformen gegossen und die Knochen mit der Seite nach unten, an der die Elektroden gesessen hatten, in das Paraffin eingebettet. Nach dem Erstarren des Paraffins wurden die etwa 2- 3 cm grossen Würfel mit einem Tetrander Mikrotom der Firma Jung-Heidelberg etwa 8 - 10 μ dick geschnitten. Die Knochenschnitte wurden auf Objektträger mit Eiweissglyzerin aufgezogen, kurz auf einer Heizplatte gestreckt und in Filterpapier eingewickelt. Anschliessend wurden sie 24 Stunden bei 37 ° Celsius beschwert im Brutschrank getrocknet. Die Färbung erfolgte, nachdem die Schnitte 30 Minuten mit Xylol, in der absteigenden Alkoholreihe und mit Wasser entparaffinisiert waren, mit Hämalaun

nach P. Mayer und 0,2 % Eosin. Nachdem die Schnitte 20 Minuten im Hämalaun gefärbt waren, wurden sie kurz in eine gesättigte Lösung von Lithiumkarbonat eingetaucht bis die Kerne blau waren und dann 15 Minuten unter fließendem Wasser gewässert. Die Färbung des Plasmas erfolgte 10 Minuten in 0,2 %igem Eosin, die Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe und Carbol-Xylol, und die Eindeckung in Caedax. Die histologischen Präparate wurden über Nacht beschwert getrocknet.

Der Knochen für die Kunststoffeinbettung wurde unentkalkt in 70 %igem Alkohol fixiert und in 1 cm lange Stücke gesägt. Dabei wurde genau der Punkt zersägt, an dem die Kathode, bzw. die Anode gesessen hatten und diese Stelle später angeschnitten. Das gleiche erfolgte an der Leertibia, wo die Elektroden ja ohne Strom geblieben waren. Diese Knochen wurden nun 3 Tage in 70 %igem Alkohol belassen, der Alkohol wurde täglich erneuert. Dann wurden sie 2 Tage in Chloroformalkohol (96 % Alkohol + Chloroform 3 : 1) und drei Tage in häufig gewechseltem Aceton entfettet. Als Einbettungsmittel verwandten wir die von Boellård u. Hirsch angegebene Mischung von 100 ml Methylmethacrylat (Zusatz von 0,05 % Hydrochinon) 20 g Polyäthylenglykol 1500 und 2 g Benzylperoxyd, das über Nacht im Brutschrank bei 37 ° C vorgetrocknet wurde. Die Knochen wurden drei Tage in dem Einbettungsmittel bei 30 ° C belassen, das Mittel einmal gewechselt. In der dritten Lösung wurden sie in die richtige Lage gebracht und bei 40 - 50 ° C in einem Wasserbad zum Polymerisieren gebracht. Das Schneiden der im Kunststoff eingebetteten Knochen erfolgte mit dem Mikrotom K (mot) der Firma Jung - Heidelberg, mit dem Messer Nr. 2. Dabei wurde die Schnittfläche mit absolutem Alkohol angefeuchtet und der Knochen mit Hilfe von Tesafilm auf einem Objektträger fixiert. Die Schnitte wurden ungefärbt im Fluoreszenz - Durchlicht betrachtet. Wir benutzten das Fluoreszenzmikroskop der Firma Leitz. Als Lichtquelle diente die Lampe HBO 200, als Filter benutzten wir 1. den Hitzefilter, 2. den Filter BG 12, 3. den Farbfilter K 530.

F. Versuchsergebnisse und Diskussion

Der elektrische Strom ermöglicht nach unseren Untersuchungen eine Stimulierung der Knochenbildung. Wie wir anhand der histologischen, röntgenologischen und tetracyclinmarkierten Präparate gesehen haben, fanden wir in der ersten Phase der Stromeinwirkung zwischen dem 1. und dem 6. Tag an der Anode eine erhebliche Proliferation vorwiegend rundzelliger Elemente (Serie 1 und 2; Abb. 3 und 4) und an der Kathode eine Vermehrung von Rundzellen und Fibroblasten sowie eine verdichtete Grundsubstanz (Serie 1 und 2; Abb. 5,6,7 und 8). Röntgenologisch konnte bereits 6 Tage nach Implantation der Elektroden und Stromeinschaltung eine minimale Reaktion an der Anode gesehen werden (Abb. 9). Neun Tage nach der Stromeinschaltung war an der Anode eine geringe Nekrose festzustellen, die von zellreichem Mark umgeben war. Randständig traten bereits vereinzelt Spongiosabälkchen auf (Serie 3; Abb. 10). An der Kathode zeigte sich die erste Spongiosabildung, die randständig vom Endost her auftrat. Im Mark fanden wir eine weitere Zunahme der Grundsubstanz (Serie 3; Abb. 11,12 und 13). Röntgenologisch war eine geringe Osteolyse um die Anode und eine minimale Verdichtung an der inneren Corticalis zu sehen (Abb. 14). Nach 12 Tagen trat an der Anode randständige Spongiosabildung mit massiver Nekrose im Zentrum auf, das Zentrum war makroskopisch schwarz (Serie 4; Abb. 15,16,17). An der Kathode zeigte sich eine erhebliche Verdichtung und Zunahme der Spongiosabälkchen um die Elektrode mit einzelnen Knorpelinseln im Übergang zum Knochen (Serie 4; Abb. 18,19). Röntgenologisch war nach 12 Tagen eine Verdichtung um beide stromführenden Elektroden sichtbar (Abb. 20), während an der Kathode im tetracyclinmarkierten Kunststoffschnitt eine beginnende Spongiosabildung mit fluoreszierenden Bälkchen sichtbar wurde, die einen leuchtenden Randsaum aufwiesen (Abb. 21). Dieser Randsaum entspricht den osteoiden Säumen. Fünfzehn Tage nach Stromeinfluss hatte an der Anode die randständige Spongiosa zugenommen, ebenso die

zentral gelegene Nekrose. Die Zellzahl war an der Anode erheblich vermehrt (Serie 5; Abb. 22).

An der Kathode fanden wir um die Elektrodeneintrittsstelle reichlich Spongiosabälkchen, sie waren im Vergleich zu den vorherigen Serien weiter vermehrt und wiesen ein zellreiches Stroma zwischen sich auf (Serie 5; Abb. 23, 24, 25). Röntgenologisch konnten wir um die Anode eine Zunahme des Osteolysehofes bei Verdichtung an der Kathode feststellen. Eine Röntgenaufnahme des Querschnitts zeigt die intramedulläre Spongiosabildung (Abb. 26, 27). Am tetracyclinmarkierten Kunststoffschnitt war eine randständige Spongiosa mit diffus fluoreszierenden Bälkchen, die einen leuchtenden Randsaum aufwiesen, nachweisbar (Abb. 28). Nach 18 Tagen war an der Anode die zentrale Nekrose stärker geworden, bei einem der Präparate so stark, dass sie makroskopisch als Schwarzfärbung sichtbar war, vom Rande her wuchs zellreiche Spongiosa bis an die zentrale Nekrose (Serie 6; Abb. 29, 30, 31 und 32). An der Kathode hatte die Spongiosa soweit zugenommen, dass sie zu zweidrittel, bzw. über die Hälfte die Markhöhle verschloss. Bei einem Präparat konnte der Übergang von zellreichem hyalinem Knorpel in zellreiche Spongiosa dargestellt werden (Serie 6; Abb. 33, 34, 35 und 36). Röntgenologisch war der Osteolysehof nach 18 Tagen schärfer abgegrenzt als nach 15 Tagen, die Verdichtung hatte zugenommen (Abb. 37). Die tetracyclinmarkierten Präparate wiesen eine vom Rande her bis über die Mitte der Markhöhle einwachsende Spongiosa auf, die diffus fluoreszierte (Abb. 38). 21 Tage nach Stromeinschaltung wies die Anode eine massive Nekrose und randständige Spongiosa auf (Serie 7; Abb. 39), während die Markhöhle an der Kathode vollständig von zellreicher Spongiosa ausgefüllt war (Serie 7; Abb. 40, 41, 42 und 43). Röntgenologisch war nach 21 Tagen der Osteolysehof um die Anode sehr scharf abgesetzt und es bestand eine Verdichtung an der Kathode (Abb. 44). Der tetracyclinmarkierte Kunststoffschnitt zeigte die vom Endost her in die Markhöhle einwuchernde Spongiosa, die flächenhaft fluoreszierte und von aufleuchtenden Osteoidsäumen umgeben war (Abb. 45).

Bis zum Ende der Versuchsserie nach 21 Tagen war die Zellzahl an der Anode immer grösser als an der Kathode. Die nichtstromführenden A-Seiten, an denen, wie bei den stromführenden B-Seiten, zwei Elektroden im Abstand von einem Zentimeter angebracht waren, zeigten bei jeder Serie normales Knochenmark mit Reticulum- und Fettzellen ohne Spongiosa und ohne Nekrose (Abb. 46, 47 und 48). Die Darstellung der A-Seite nach 21 Tagen durch die tetracyclinmarkierten Kunststoffschritte zeigte eine Doppelkontur im Bereich des Endost, die den Zuwachs an endostal gebildeten Knochen zeigte (Abb. 49).

Fragen wir uns nun, wie es möglich ist, dass unter elektrischem Strom neuer Knochen entsteht, so müssen wir uns den Ablauf der Osteogenese vergegenwärtigen. Das entscheidende Moment zur Stimulierung der Osteogenese ist in jedem Fall die Anregung der Zellteilung. Die Feststellung KÜNTSCHER's (45.), dass am Anfang der Knochenneubildung, speziell der Kallusbildung, eine Entzündung stehe, d.h. eine Vermehrung der Mesenchymzellen, konnten IIDA (42.), BASSETT (10.) u.a. als initiale Stufe bei der Elektrokalusbildung bestätigen.

Die morphologischen Veränderungen von spindeligen Vorstufen oder Ruheformen bis hin zur Umwandlung in runde Zellen epithelartiger Konfiguration, wie sie auch YAMAGISHI und YOSHIMURA (81.) beschreiben, können wir auch in unseren Serien der endostalen Kallusbildung mit 38-Mikro-Ampère Gleichstrom nach 5-9 Tagen beobachten, wobei die Proliferation an der Anode und an der Kathode sich in ihrer Ausprägung nicht unterscheidet. Sicher ist somit, dass der elektrische Strom die Teilung der Osteoblasten oder ihrer Vorstufen anregt und somit die Osteogenese in Gang bringt.

Ob dieser Teilungsvorgang nun als direkte Wirkung auf die Zelle über eine Beeinflussung der Chromosomen oder der Membranpotentiale (GRUNDFEST 39.) zu erklären ist, oder ob durch die elektrolytischen Vorgänge Ionendissoziationen, pH-Veränderungen oder chemische Milieuveränderungen zustande kommen, muss erst noch erforscht werden.

Es könnte doch über die Freisetzung von Fibrinokinase und Aktivierung von Plasmin zur Proteolyse und damit durch das Auftreten von diffusiblen Peptiden (Leukotaxin, Bradykinin und Histamin) zu einer Mehrdurchblutung durch erhöhte Kapillardurchlässigkeit kommen. Ausserdem steht eine amöboide Wanderung mesenchymaler Elemente zur Diskussion. Diese Wanderung der Zellen könnte durch das elektrische Potential weiter beschleunigt werden im Sinne einer Galvanotaxis (BASSETT 6.), (JAHN 44.). Nach Ansicht JAHN's (44.) sammeln sich Osteoblasten im alkalischen Milieu, wie wir es an der Kathode zu erwarten haben, an. Der Ausfall von Mitoseinhibitoren (BULLOUGH 20.) führt nun zu einem sprunghaften Anstieg der Mitoserate durch Deblokierung der Chromosomen und somit zur Zellproliferation, die demzufolge durch rein elektrische und/oder elektrolytische und mittelbar chemische Mechanismen hypothetisch zu erklären ist. Die Untersuchungen von NAKAGAWA und TATEIWA (58.) über den Einfluss von pH-Veränderungen auf die Wachstumsrate des Knochens, ferner Messungen, wonach die Markhöhle von Rattenröhrenknochen gegenüber dem angrenzenden Gelenkinnenraum elektro-negativ ist, sind in diesem Zusammenhang interessant. Denn IVES und GANZ (43.) fanden, dass sich bei einer Passage eines Stroms von 10^{-6} Ampère das pH von 6 auf 7 ändern kann. So könnte sich hieraus eine Beschleunigungsmöglichkeit des Knochenwachstums ableiten lassen, wie wir sie durch Gleichstrombeeinflussung der Kaninchentibiae mit 38 Mikro-Ampère erzielen konnten.

Bei der Kollagensynthese werden aktivierte Aminosäuren in die Zelle aufgenommen. Bei ihrer Aufnahme durch die Zellmembran spielen durch Potentiale beeinflussbare Mechanismen eine grosse Rolle. Hier kann demnach durch Einwirkung eines Potentials eine Änderung der Ionenverteilung, sowie eine Modifikation der angebotenen Moleküle eintreten. Ausserdem weist die Zellmembran Halbleitereigenschaften auf und nimmt teil an elektrokinetischen Phänomenen (GRUNDFEST 39.). Da das Kollagenmolekül aus 3 Polypeptidhelices aufgebaut wird, handelt es sich dabei um einen

Polyelektrolyten, bei dessen Durchtritt durch die Zellmembran erneut elektrische Vorgänge eine Rolle spielen. Auch ist bekannt, dass das Aggregationsschema des Kollagens auf Änderung im pH in der Ionenpopulation anspielt (BECKER, BASSETT und BACHMANN 13.).

Eine weitere Komponente der Grundsubstanz hat ebenfalls Polyelektrolytnatur, die Mucopolysaccharide. Ein Mucopolysaccharid trägt über 2000 Ladungen, die auf Carboxyl- und Estersulfatgruppen beruhen. Diese Polyanionen wandern im elektrischen Feld zur Anode und haben eine grosse Bindungsfähigkeit für Kationen, insbesondere für Calcium. Durch Neutralisierung dieser polyanionischen Valenzen mit Kationen oder durch elektrischen Strom, kann es zur Präzipitation der Mucopolysaccharide als Vorstufe zur Mineralisierung kommen.

Die Voraussetzung für die Mineralisierung, nämlich die Konzentrationserhöhung von Calcium- und Phosphationen, wird durch die Anwendung eines Potentials gefördert. Nach JAHN (44.) kann es durch die Anwendung eines Potentials, wenn man berücksichtigt, dass Calciumionen schneller als Natriumionen und Chlorionen schneller als Phosphationen wandern, zu einer Anreicherung von Calcium- und Phosphationen an der Kathode kommen. Aus dem gleichen Grund wird an der Anode eine Verarmung von Calcium und Phosphat eintreten.

Auch für die vorwiegend zellulär bestimmten Abläufe der Mineralisierung lassen sich Angriffspunkte erkennen, an denen ein von aussen herangebrachtes Potential zur Stimulierung der Osteogenese, überwiegend im Bereich der Kathode, führen kann. Dies wird auch durch die Untersuchungen von PAFF (61.), SCHRIVER und GWATKIN (67.) bestätigt, die fanden, dass alkalische Bedingungen, wie sie an der Kathode bestehen, die Osteogenese fördern. Saures Milieu, wie es an der Anode herrscht durch Anreicherung von Chlorionen, aktiviert die Lysosomen, sodass wir damit die an der Anode beobachteten katabolen Vorgänge erklären könnten.

G. Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der modernen Theorien der Osteogenese und der verschiedenen Methoden der Stimulierung der Knochenbildung, wird eine Methode zur Erzeugung von Elektrokallus beschrieben. Der zeitliche Ablauf dieser Knochenbildung in der Markhöhle der Kaninchentibia durch Anlegen einer Stromstärke von 38 Mikro-Ampère wird mittels Röntgenbilder, Hämalaun-Eosin gefärbter Paraffinschnitte und tetracyclinmarkierter Kunststoffschnitte verfolgt. Es werden die Phänomene an der Anode, Kathode und an der Leerseite beschrieben. Die dabei erzielten Ergebnisse werden unter Verwendung der neueren Literatur über die Biochemie und Biophysik der Knochenbildung diskutiert.

H. Anhang: Abbildungen der Paraffinschnitte,
Kunststoffschnitte und Röntgen-
aufnahmen

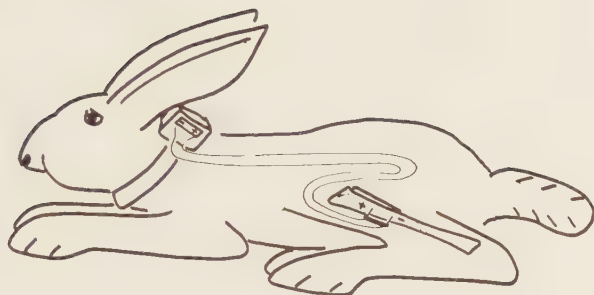
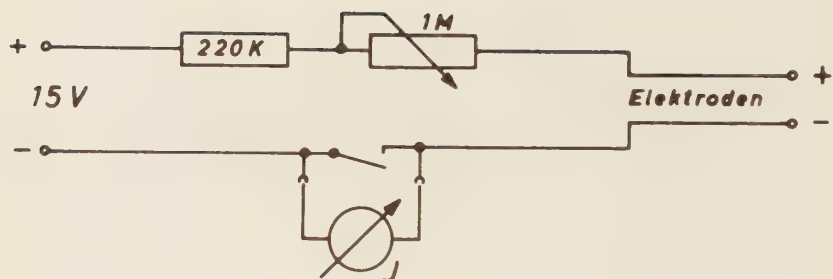


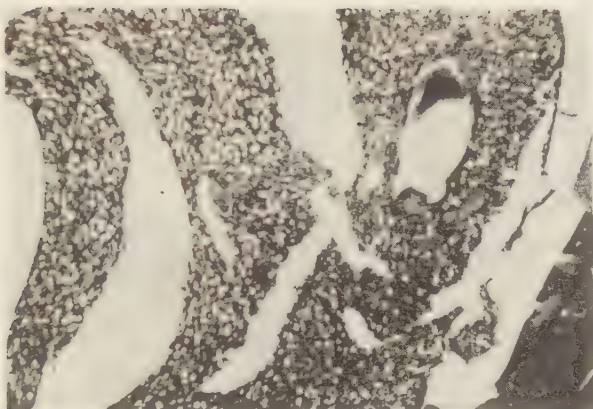
Abb. 1 Schema der Versuchsanordnung:
 (nach Weigert)



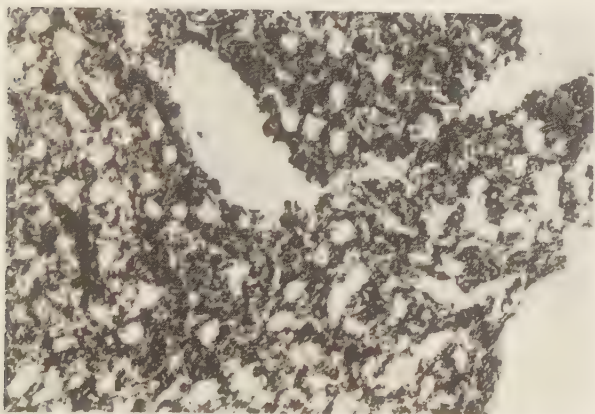
Gleichspannungsgeber

Abb. 2

Schaltschema :
(nach Weigert)

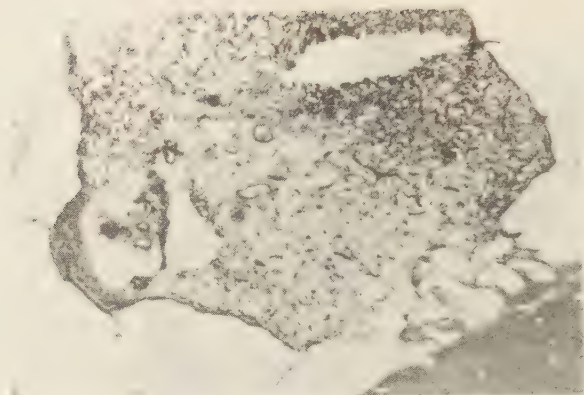


Nr. 95

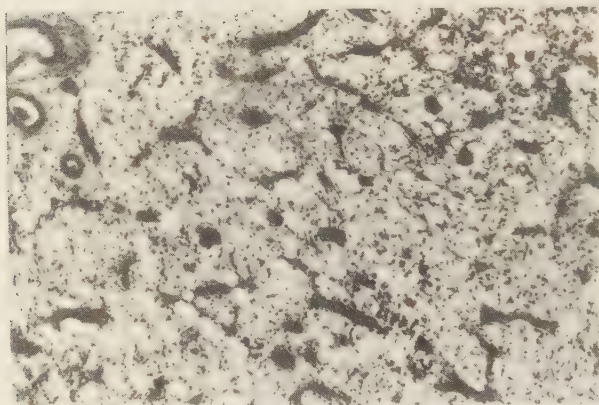


Nr. 228

Abb. 3 und 4, die Anode nach 3 Tagen :
Hier findet man erhebliche Proliferation von vorwiegend
rundzelligen Elementen.

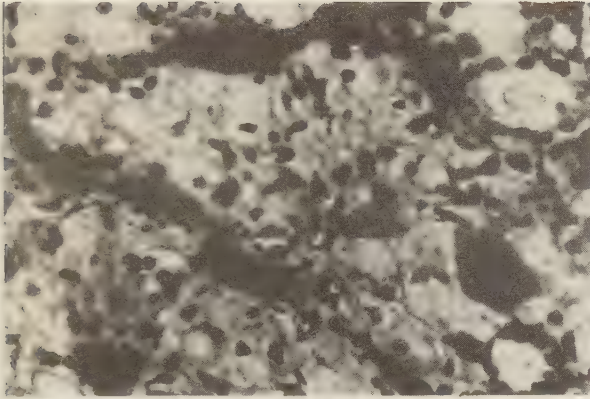


Nr. 228



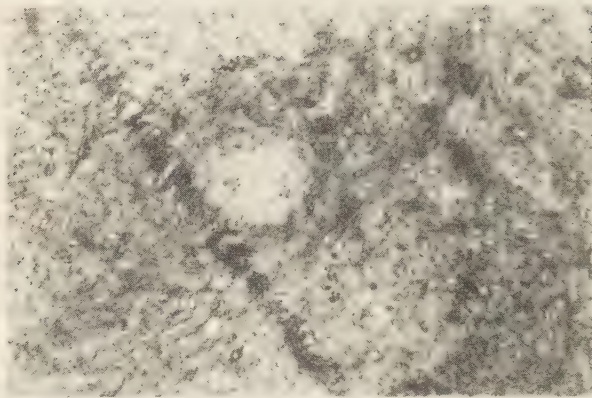
Nr. 228

Abb. 5 und 6 Die Kathode nach 3 Tagen:
An der Eintrittsstelle der Elektrode findet man eine
erhebliche Vermehrung von Rundzellen und Fibroblasten
sowie eine Zunahme der Faserstrukturen.



Nr. 228

Abb. 7 Die Kathode nach 3 Tagen:
Kollagenfasern sind bereits deutlich erkennbar, die
eine gewisse Ausrichtung zum Eintritt der Kathode hin
zeigen.



Nr. 242

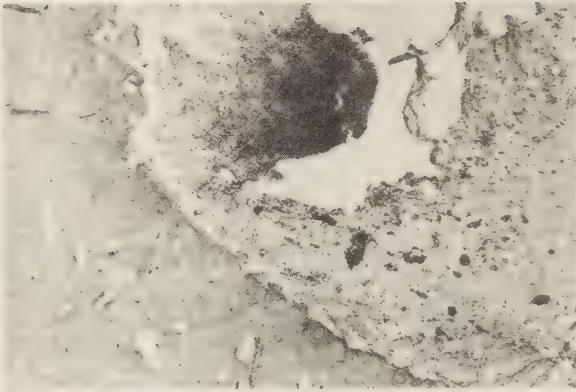
Abb. 8 An der Kathode nach 6 Tagen :
Verdichtete Struktur, noch keine Spongiosabildung



Nr. 242

Abb. 9

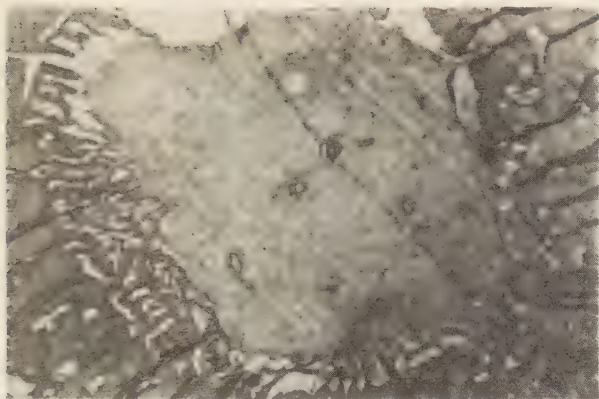
Kaninchentibiae 6 Tage nach Implantation der Elektroden
und Stromeinschaltung : minimale Reaktion an der proximal
gelegenen Anode.



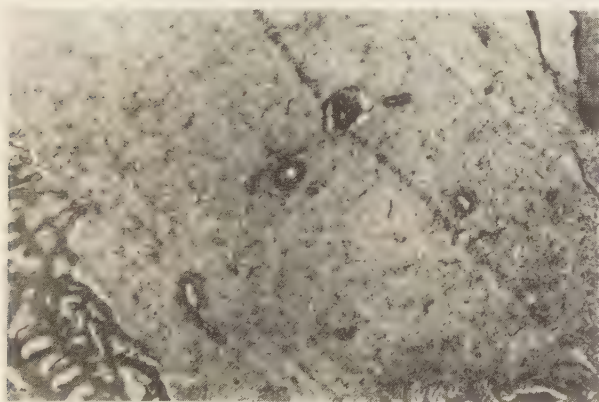
Nr. 238

Abb. 10 Anode :

Nekrose, umgeben von zellreichem Mark, vereinzelt
randständige Spongiosabälkchen.

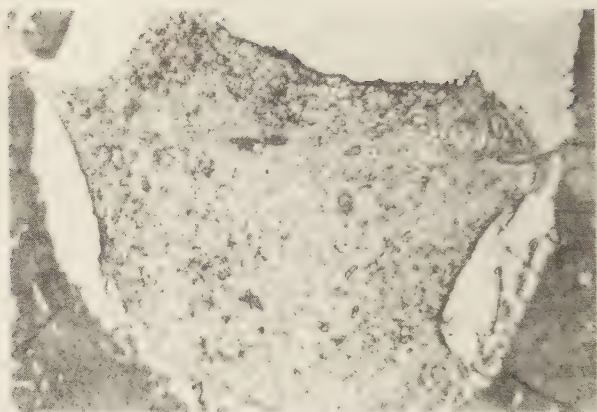


Nr. 230



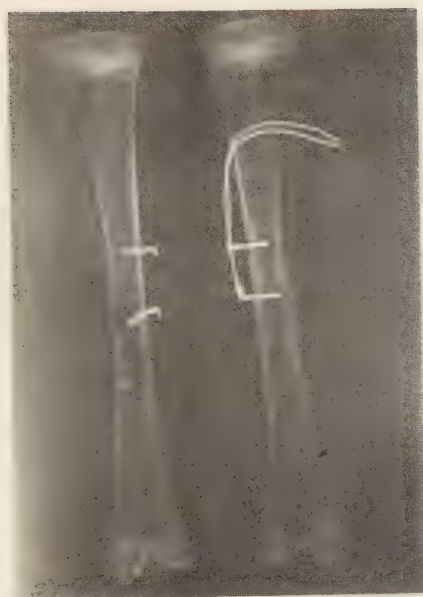
Nr. 230

Abb. 11 und 12 Die Kathode nach 9 Tagen:
Randständige Spongiosabälkchen, im Mark weitere Zu-
nahme der Grundsubstanz, Zellgehalt gleichgeblieben.



Nr. 91

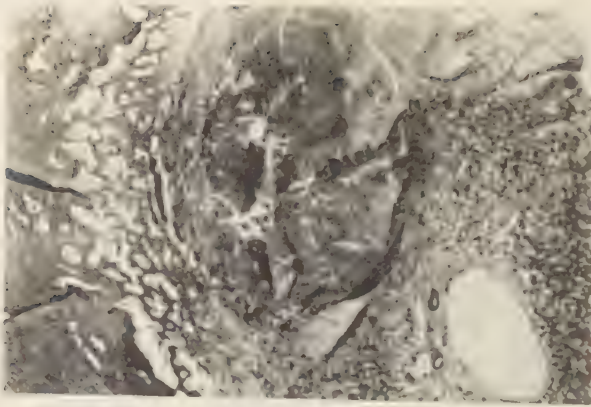
Abb. 13 Die Kathode nach 9 Tagen :
Randständige Spongiosabälkchen, Ausrichtung der Faser-
strukturen zur Kathodeneintrittsstelle.



Nr. 91

Abb. 14 Röntgen nach 9 Tagen :

Geringe Osteolyse um die Anode proximal, minimale Verdichtung an der inneren Corticalis.

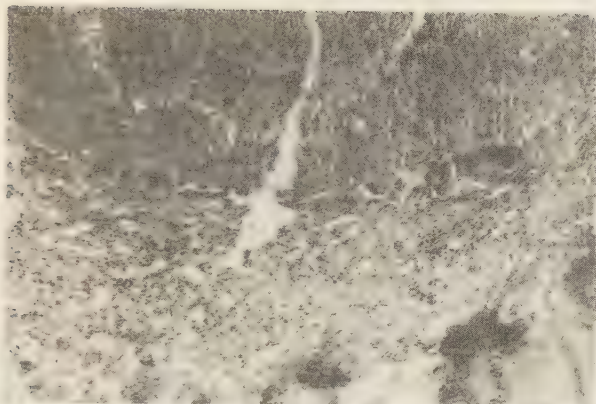


Nr. 92



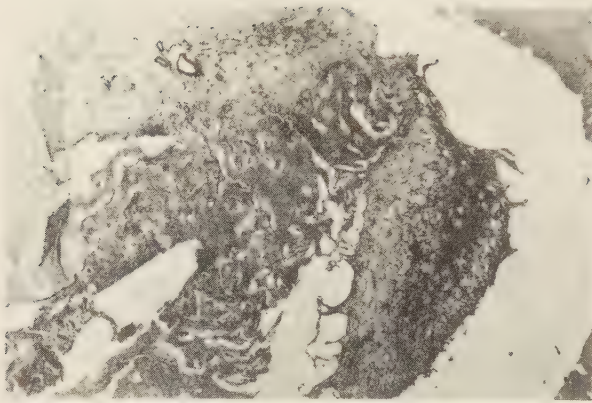
Nr. 92

Abb. 15 und 16 Die Anode nach 12 Tagen:
Auch hier randständige Spongiosa, Zellgehalt weiter
vermehrte, massive Nekrose im Zentrum (makroskopisch
bereits Schwarzverfärbung nachweisbar).

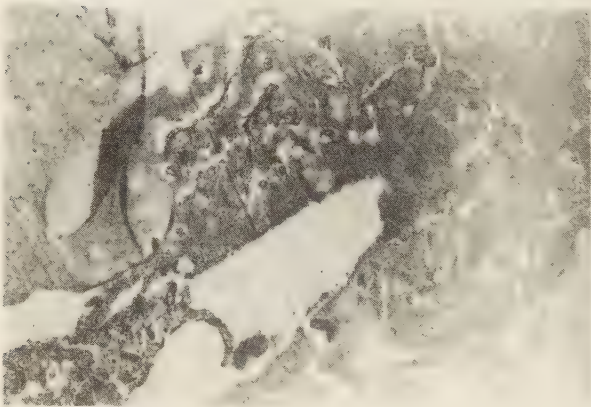


Nr. 92

Abb. 17 Die Anode nach 12 Tagen:
Das Bild zeigt den Übergang der zellreichen Grund-
substanz in die Nekrose.



Nr. 222



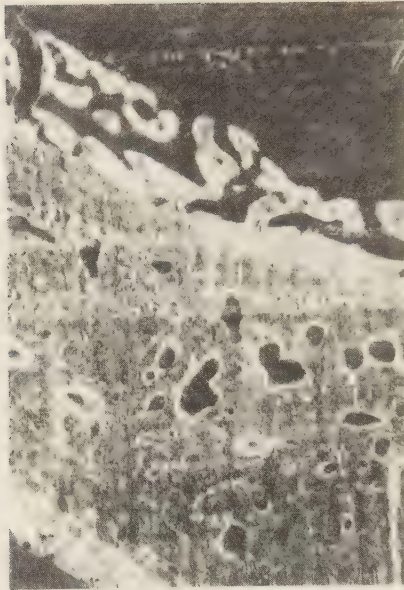
Nr. 222

Abb. 18 und 19 Die Kathode nach 12 Tagen :
Hier wurde die Eintrittsstelle der Elektrode ins Mark dargestellt. Es zeigt sich eine erhebliche Verdichtung und Zunahme der Spongiosabälkchen um die Kathode. Der Spongiosapilz ist von zellreicher Grundsubstanz umgeben. Zwischen den Bälkchen finden sich Knorpelinseln im Übergang zum Knochen.



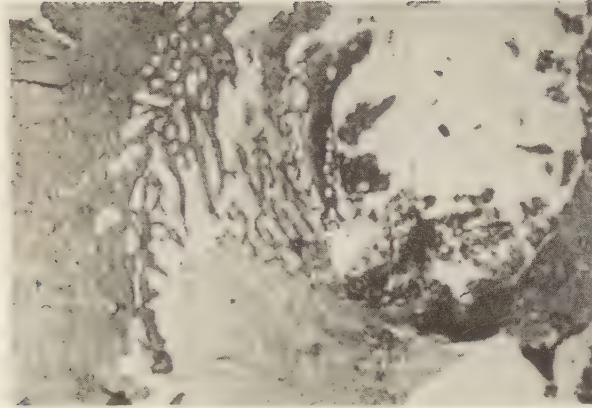
Nr. 222

Abb. 20 Röntgen nach 12 Tagen :
Verdichtung um beide stromführenden Elektroden.



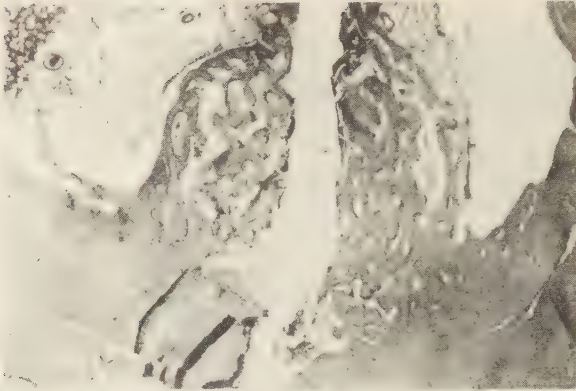
Nr. 222

Abb. 21 Die Kathode nach 12 Tagen:
Beginnende randständige Spongiosabildung, die Bälkchen
fluoreszieren und weisen einen leuchtenden Randsaum auf.



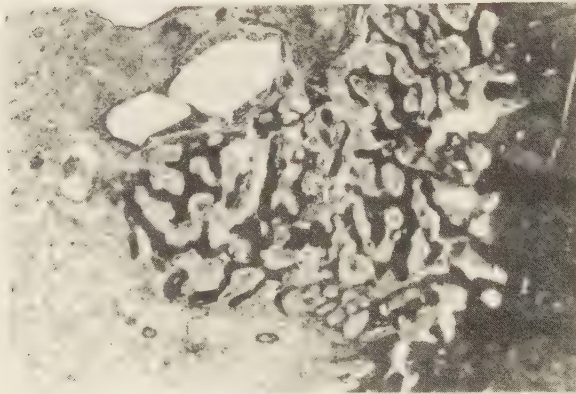
Nr. 22o

Abb. 22 Die Anode nach 15 Tagen :
Randständige Spongiosa hat zugenommen, ebenso die
zentralgelegene Nekrose.



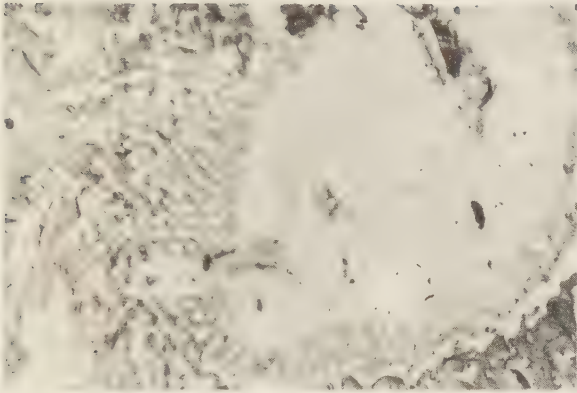
Nr. 93

Abb. 23 Die Kathode nach 15 Tagen:
Darstellung der Eintrittsstelle der Kathode, Spongiosapilz um die Elektrode.



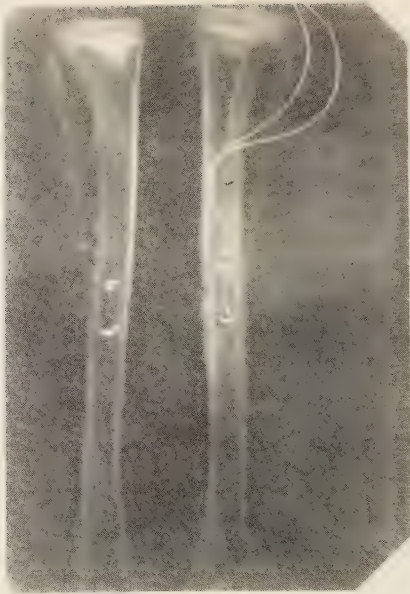
Nr. 220

Abb. 24 Die Kathode nach 15 Tagen:
Spongiosapilz etwas weiter entfernt von der Elektrode.



Nr. 204

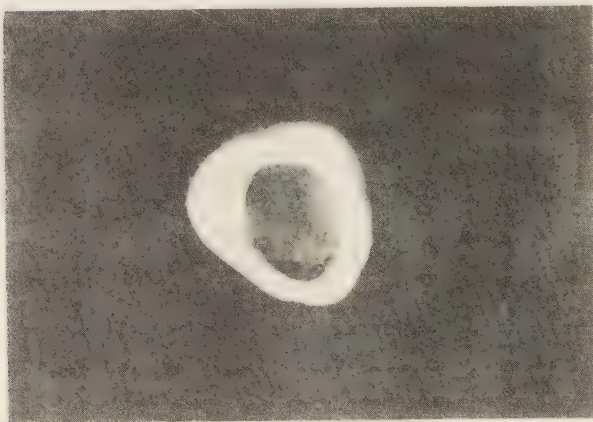
Abb. 25 Die Kathode nach 15 Tagen:
Randständige Spongiosa hat gegenüber den vorigen
Serien weiter zugenommen, zellreiches Fsermark im
Zentrum.



Nr. 93

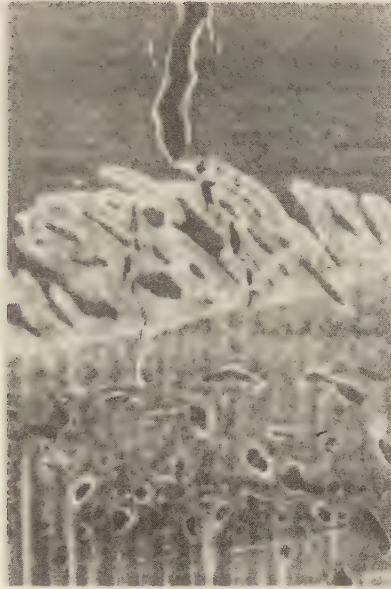
Abb. 26 Rö nach 15 Tagen :

Zunahme des Osteolysehofes um die Anode distal,
Verdichtung an der Kathode proximal gleichgeblieben.



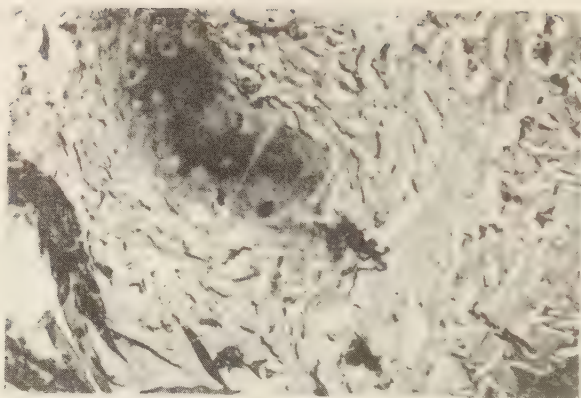
Nr. 93

Abb. 27 Rö nach 15 Tagen im Querformat:
Intramedulläre Spongiosabildung.

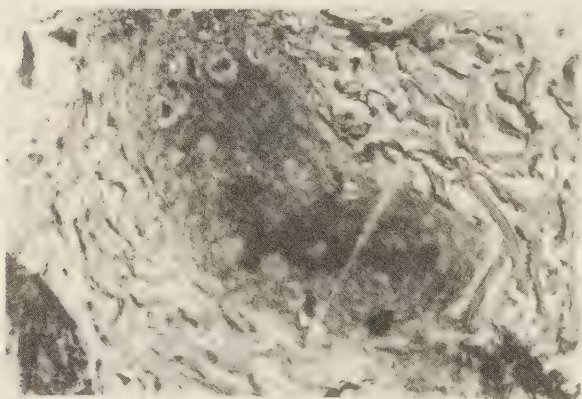


Nr. 204

Abb. 28 Die Kathode nach 15 Tagen :
Randständige Spongiosa mit diffus fluoreszierenden und
einen leuchtenden Randsaum aufweisenden Bälkchen.

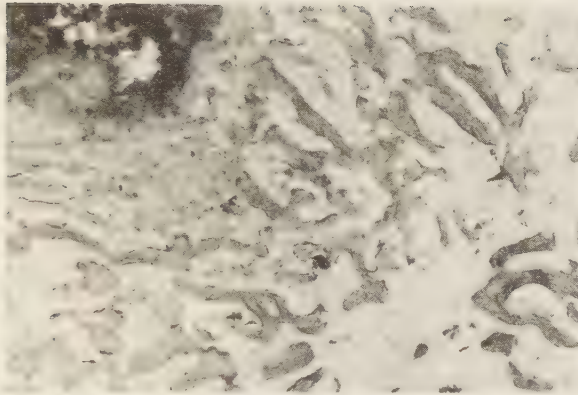


Nr. 90



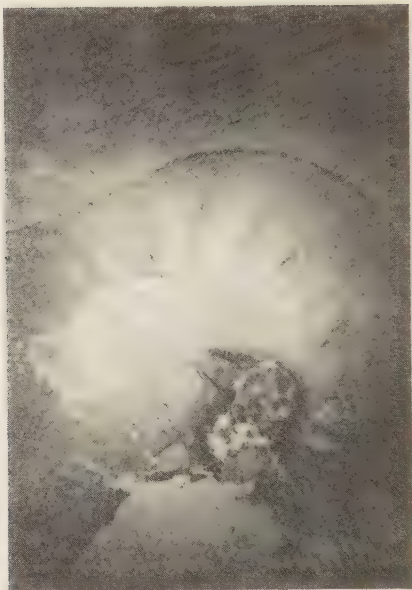
Nr. 90

Abb. 29 und 30 Die Anode nach 18 Tagen:
Zentrale Nekrose, zellreiche Spongiosa.



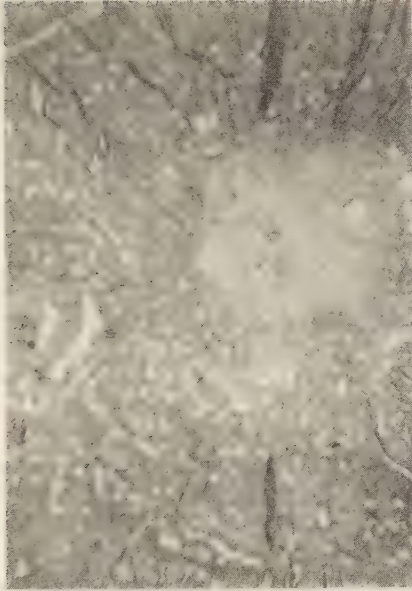
Nr. 126

Abb. 31 Die Anode nach 18 Tagen :
Darstellung des Überganges von zellreichem
Spongiosa zur Nekrose.



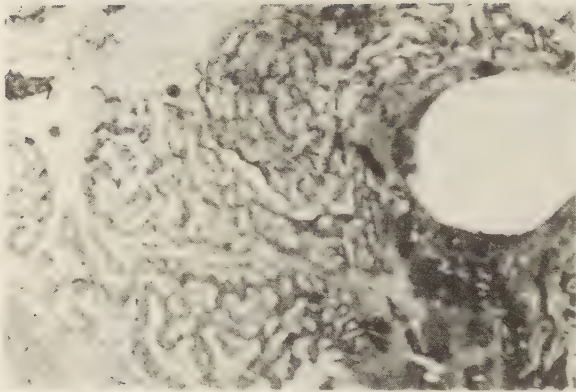
Nr. 125

Abb. 32 Die Anode nach 18 Tagen :
Nekrose und Spongiosa an der Anode verschliessen die
Hälfte der Markhöhle.



Nr. 126

Abb. 33 Die Kathode nach 18 Tagen:
Die Hälfte der Markhöhle ist durch radiäre Spongiosa
zugewachsen. Zentral zellreiches Fasermark an der Kathode

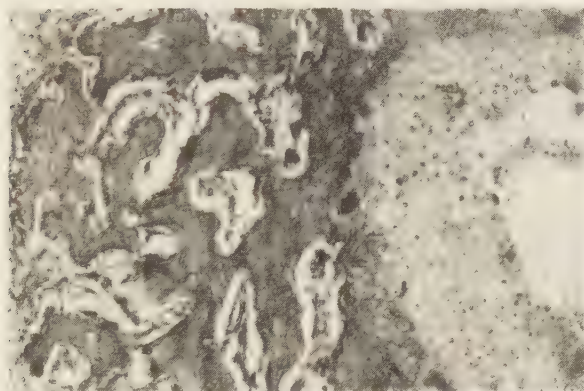


Nr. 125

Abb. 34 Die Kathode nach 18 Tagen :
Die Spongiosa hat weiter zugenommen, die Markhöhle
ist zu $\frac{2}{3}$ geschlossen.

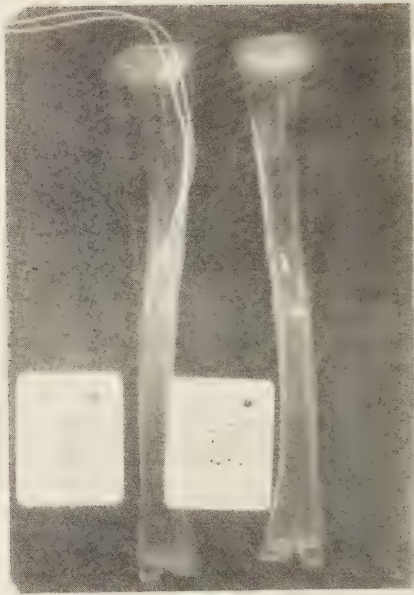


Nr. 90



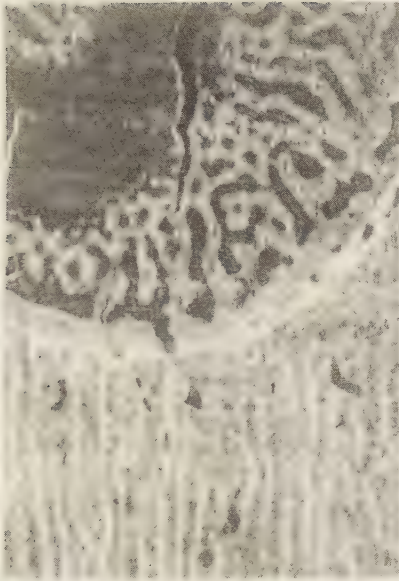
Nr. 90

Abb. 35 und 36 Die Kathode nach 18 Tagen :
Das Bild zeigt den Übergang von zellreichem hyalinen
Knorpel in zellreiche Spongiosabälkchen.



Nr. 59

Abb. 37 Rö nach 18 Tagen :
Osteolysehof schärfer abgesetzt, Zunahme der Verdichtung.



Nr. 90

Abb. 38 Die Kathode nach 18 Tagen :
Die Hälfte der Markhöhle ist durch vom Rande her einwachsende Spongiosa verschlossen, die diffus fluoresziert.



Nr. 89

Abb. 39 Die Anode nach 21 Tagen:
Massive Nekrose, randständige Spongiosa.

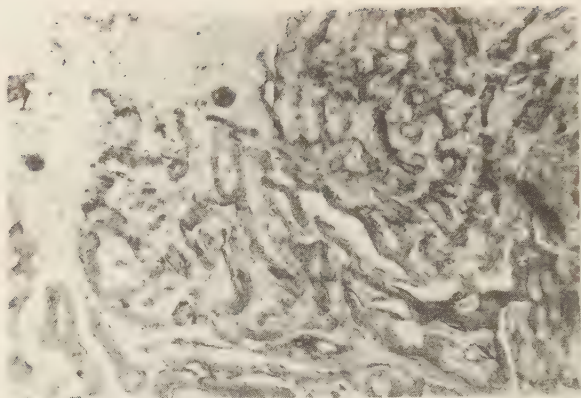


Nr. 89

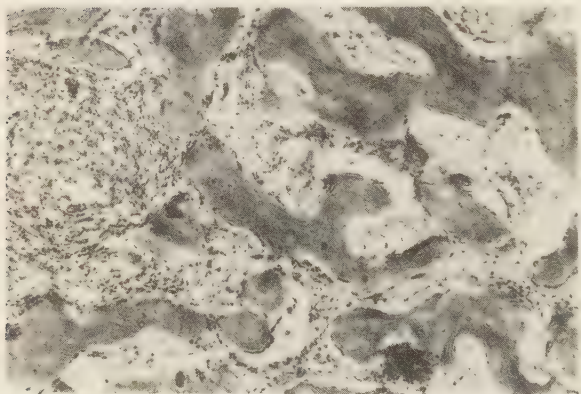


Nr. 89

Abb. 40 Die Kathode nach 21 Tagen :
Ungerichtete Spongiosa umschliesst die Markhöhle



Nr. 124



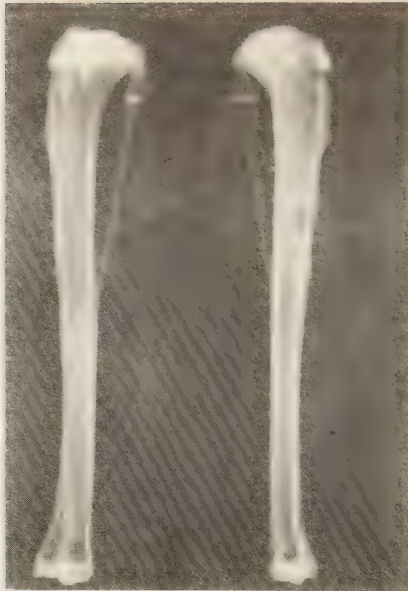
Nr. 124

Abb. 41 und 42 Die Kathode nach 21 Tagen :
Die Markhöhle ist von zellreicher Spongiosa
ganz ausgefüllt.



Nr. 98

Abb. 43 Die Kathode nach 21 Tagen :
Spongiosa erfüllt die ganze Markhöhle, im Zentrum
etwas Nekrose.



Nr. 98

A-Seite

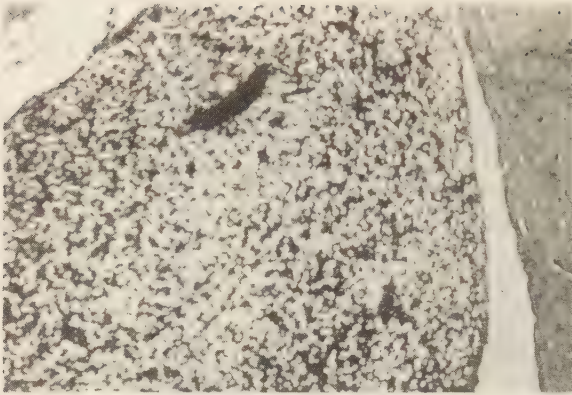
B-Seite

Abb. 44 RÖ nach 21 Tagen :
Scharf abgesetzter Osteolysehof um die Anode proximal,
distal Verdichtung um die Kathode.

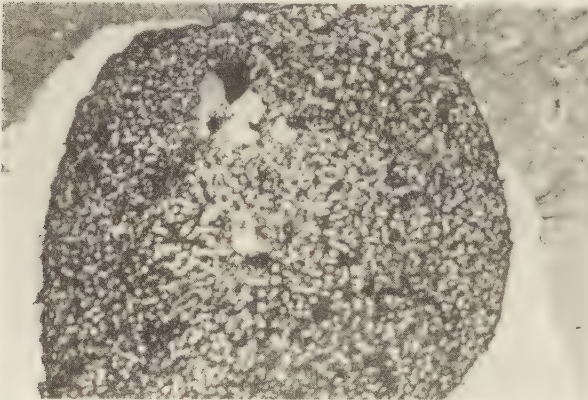


Nr. 98

Abb. 45 Die Kathode nach 21 Tagen:
Die vom Endost her in die Markhöhle eingewucherte Spongiosa fluoresziert flächenhaft und ist von aufleuchtenden Osteoidsäumen umgeben.



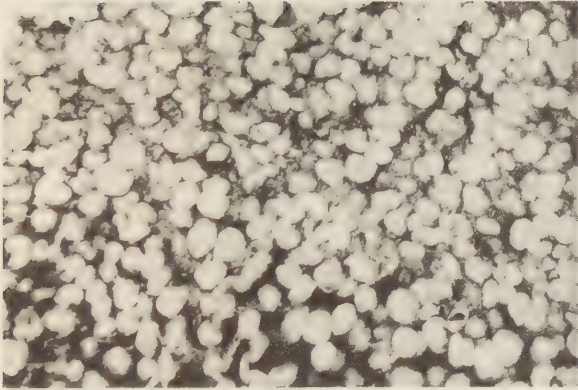
Nr. 95



Nr. 242

Abb. 46 und 47 Die A-Seite (Leerseite) nach
3 und 6 Tagen :

Die A-Seite sämtlicher Serien sah immer gleich aus,
ganz normales Fettmark, ohne Spongiosa und ohne Nekrose.



Nr. 89

Abb. 48 Die A-Seite (Leerseite) nach 21 Tagen :
Auch nach 21 Tagen normales Fettmark, ohne Reaktion.



Nr. 95

Abb. 49 Die A-Seite (Leerseite) nach 21 Tagen:
Die Doppelkontur im Bereich des Endosts stellt den Zu-
wachs an endostal gebildetem Knochen dar.

Serie 1: Gleichstrom von 38 Mikro-Ampère über 3 Tage an der Kaninchen Tibia von drei 25 Wochen alten Kaninchen, Histologie der HE-gefärbten Paraffinschnitte.

Nr.	Anode	Kathode	Leerseite
95	An der Anode befindet sich eine erhebliche Proliferation vorwiegend rundzelliger Elemente.	An der Elektrodeneintrittsstelle Vermehrung von Rundzellen und Fibroblasten sowie Zunahme der Faserstrukturen.	An der A-Seite sieht man normales Knochenmark mit Retikulumzellen und Fettzellen.
228	Auch hier erhebliche Proliferation von Rundzellen	Hier sieht man neben der Vermehrung von Rundzellen und Fibroblasten eine Ausrichtung der Kollagenfasern zum Eintritt der Kathode hin.	Normales Knochenmark
234	Etwas geringere Proliferation von Rundzellen als bei Nr. 95 und 228.	Vermehrung von Fibroblasten mit starker Faserbildung neben Rundzellen.	Normales Knochenmark

Serie 2: Gleichstrom von 38 Mikro-Ampère für 6 Tage an der Tibia von 3 zwanzig Wochen alten Kaninchen, Histologie der HE-gefärbten Paraffinschnitte, Röntgenaufnahme.

Nr.	Anode	Kathode	Leerseite
242	Weitere Vermehrung rund-zelliger Elemente Rö: minimale Reaktion	Die Struktur an der Kathode ist verdichtet, eine Spongiosabildung ist noch nicht sichtbar	Normales Knochenmark ohne Rundzellen
244	Zunahme der Rundzellen gegenüber der Serie 1	Verdichtete Faserstruktur, keine Bälkchen	Normales Knochenmark
246	Ebenfalls Zunahme rundzelliger Elemente	Verdichtete Faserstruktur	Normales Knochenmark

Serie 3: Gleichstrom von 38 Mikro-Ampère für 9 Tage an den Tibiae von 3 dreissig Wochen alten Kaninchen, Histologie der HE- gefärbten Parafinschnitte, Röntgenaufnahme.

- 63 -

Nr.	Anode	Kathode	Leerseite
91	An der Anode finden wir Nekrose, umgeben von zellreichem Knochenmark	Randständige Spongiosabälkchen, im Mark weitere Zunahme der Grundsubstanz	Normales Knochenmark
230	Vereinzelte randständige Spongiosabälkchen, sonst Nekrose von Rundzellen umgeben	In der ganzen Markhöhle randständige Spongiosabälkchen, weitere Zunahme der Grundsubstanz, Zellgehalt gleich.	Normales Knochenmark
238	Nekrose in zellreichem Knochenmark, einige randständige Spongiosabälkchen.	Neben Zunahme der Grundsubstanz, zahlreiche randständige Spongiosabälkchen.	Normales Knochenmark
	Rö Nr. 91 : Geringe Osteolyse um die Anode, minimale Verdichtung an der inneren Corticalis.		

Serie 4: Gleichstrom von 38 Mikro-Ampère für 12 Tage an den Tibiae von 3 dreissig Wochen alten Kaninchen, Histologie der HE-gefärbten Paraffinschnitte, Röntgenaufnahme, Tetracyclin-markierung 1 Tag post operationem und 1 Stunde vor Tötung.

Nr.	Anode	Kathode	Leerseite
92	Wir finden hier eine randständige Spongiosabildung mit massiver Nekrose in der Markhöhle	Hier zeigt sich eine erhebliche Verdichtung und Zunahme der Spongiosabälkchen um die Kathode. Zwischen den Bälkchen Knorpelinseln.	Normales Knochenmark
222	Massive Nekrose im Zentrum, umgeben von randständiger Spongiosa	Spongiosapilz um die Elektroden Eintrittsstelle, Knorpelinseln am Übergang zum Knochen	Normales Knochenmark
226	Auch hier massive Nekrose, randständige Spongiosa	Starke Zunahme der Spongiosabälkchen, die von zellreicher Grundsubstanz umgeben sind.	Normales Knochenmark
	Rö Nr. 222: Verdichtung um die beiden stromführenden Elektroden Tetracyclin Nr. 222: Beginnende randständige Spongiosabälkchen, die fluoreszieren und einen leuchtenden Randsaum aufweisen.		

Serie 5: Gleichstrom von 38 Mikro-Ampère über 15 Tage an den Tibiae von 3 dreissig Wochen alten Kaninchen, Histologie der HE-gelärbten Parafinschnitte, Röntgenaufnahme, Tetracyclin-markierung 1 Tag post operationem und 1 Stunde vor Tötung.

Nr.	Anode	Kathode	Leerseite
93	An der Anode Nekrose, randständige Spongiosa in geringerem Masse, Zellzahl an der Anode erheblich vermehrt.	Um die Elektrodeneintrittsstelle reichlich Spongiosabälkchen, zellreiches Stroma zwischen den Bälkchen.	Normales Knochenmark
204	Nekrose zentral, umgeben von Spongiosabälkchen.	Die Spongiosabälkchen sind im Vergleich zu den vorigen Serien weiter vermehrt, die Zellzahl hat nicht weiter zugenommen.	Normales Knochenmark
220	Zentrale Nekrose hat zugenommen, ebenso die randständige Spongiosa	Spongiosapilz im Bereich der Kathode, umgebende Faserstruktur zur Kathode gerichtet.	Normales Knochenmark
	Rö Nr. 93: Zunahme des Osteolysehofes um die Anode, Verdichtung an der Kathode, intramedulläre Spongiosabildung. Tetracyclin Nr. 204: Randständige Spongiosa mit diffus fluoreszierenden und eintönigen leuchtenden Randsaum aufweisenden Bälkchen.		

Serie 6: Gleichstrom von 38 Mikro-Ampère über 18 Tage an den Tibiae von 3 dreissig Wochen alten Kaninchen, Histologie der III-gefärbten Parafinschnitte, Röntgenaufnahme, Tetracyclin-markierung 1 Tag post operationem und 1 Stunde vor Tötung.

Nr.	Anode	Kathode	Leenseite
90	Zentrale Nekrose, zellreiche Spongiosa vom Rand bis an die Nekrose	Spongiosa hat weiter zugenommen Markhöhle zu 2/3 geschlossen, Übergang von zellreichem hyalinen Knorpel in zellreiche Spongiosa.	Normales Knochenmark
125	Zentrale Nekrose, die makroskopisch als Schwarzfärbung sichtbar war.	Die Markhöhle ist bis auf einen kleinen Rest von zellreicher Spongiosa ausgefüllt.	Normales Knochenmark
126	Randständige Spongiosa, geringe zentrale Nekrose.	sehr zellreiche Spongiosa, verteilt Knorpelinseln.	Normales Knochenmark
	Rö Nr. 59: Osteolysehof schärfer abgesetzt, Zunahme der Verdichtung. Tetracyclin Nr. 90: Fluoreszierende Spongiosa.		

Serie 7: Gleichstrom von 38 Mikro-Ampère über 21 Tage an den Tibiae von 3 dreissig Wochen alten Kaninchen, Histologie der HE-gefärbten Paraffinschnitte, Röntgenaufnahme, Tetracyclin-markierung 1 Tag post operationem und 1 Stunde vor Tötung.

Nr.	Anode	Kathode	Leerseite
89	Massive Nekrose, randständige Spongiosa.	Die Markhöhle ist vollständig von zellreicher Spongiosa ausgefüllt.	Normales Knochenmark
98	Zentrale Nekrose mit geringer Spongiosa- bildung.	Die Markhöhle ist vollständig von Spongiosa ausgefüllt, im Zentrum etwas Nekrose.	Normales Knochenmark
124	Randständige Spongiosa, zentrale Nekrose.	Die Elektroden Eintrittsstelle zeigt sehr dichte Spongiosa- bälkchen, das Zentrum ist von zellreicher Spongiosa ausge- füllt.	Normales Knochenmark
	Rö Nr. 98: Scharf abgesetzter Osteolysehof um die Anode, Verdichtung an der Kathode. Tetracyclin Nr. 98: Vom Endost her in die Markhöhle einwachsende Spongiosa, die fluoresziert und von aufleuchtenden Osteoidsäuren umgeben ist.		

I. Literaturverzeichnis

1. ALLEN, J.A. and HARRISON, T.J. The effect of amino-aceto-nitrile on rib regeneration. J.Anat. 104; 180 (1969)
2. ANDERSON, C.E. and PARKER, J. Invasion and resorption in enchondral ossification. J.Bone Joint Surg. 48A, 899, 1966
3. ANDRÉ, T. Studies on the distribution of tritium-labeled dihydro-streptomycin and tetracyclin in the body. Acta Radio Stock-holm 142, Suppl.1, 52-73, 1956
4. ANDREWS, T. and FRIEDENBERG In vivo bone reactions to varying direct currents. J.Bone Surg. 52A, 600, 1970
5. ARNOTT, H.J. and PANTARD, F.G.E. Osteoblast function and fine structure. Israel, J.med. Sci. 3, 657, 1967
6. BASSETT, C.A.L. Current concepts of bone formation. J.Bone Joint Surg. 44A, 1217, 1962
7. BASSETT, C.A.L. Electrical effects in bone. Sci.Amer. 213, 18, 1965
8. BASSETT, C.A.L. Electromechanical factors regulating bone architecture. Proc.of the third Europ.Symp. on Calc.Tiss. p.78, 1965
9. BASSETT, C.A.L. The biological significance of piezoelectricity. Calc.Tiss. Res. 1:252, 1968
10. BASSETT, C.A.L. and BECKER, R.O. Generation of electrical potentials by bone in response to mechanical stress, Science 137, 1063, 1962
11. BASSETT, C.A.L. and PAW-LICK, R.J. and BECKER, R.O. Effects of electrical currents on bone in vivo. Nature 204, 652, 1964
12. BAUD, C.A. Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte. Clin.Orthop. 56, 227, 1968
13. BECKER, R.O., BASSETT, C.A.L. and BACHMANN, C.H. Bioelectric factors controlling bone structure. Bone Biodynamics, Boston, Little, Brown 1964

14. BELOUS, A.M. and PANKOV, E.Y. Structural and morphological features of bone tissue regeneration under the influence of RNA. Orthop. Travm. Protez. 8:14, 1966
15. BELOUS, A.M. and PANKOV, E.Y. GUSOKAVA, N.F. and TIMOSHENKO, O.P. and SAVENKO, N.P. Effect of exogenous RNA and ultrasound on the healing of bone fractures in rats. Byul. Eksp. Biol. Med. 67:85, 1969
16. BENTLEY, G. and GREER, R.B. The fate of chondrocytes in enchondral ossification in the rabbit. J. Bone Joint Surg. 52, 571, 1970
17. BETHGE, J.F.J. und ALTEN-ÄHR, E. Versuche zur Verkürzung der Frakturheilungszeit. Langenbecks Archiv klin. Chir. 321, 318, 1968
18. BEVELANDER, G. The effect of tetracyclin on mineralization and growth. Univ. of Texas, Denter Branch Houston, Texas, 1959/1960
19. BOWNESS, J.M. Present concepts of the role of the groundsubstance in calcification. Clin. Orthop. 59, 233, 1968
20. BULLOUGH, W.S. and LAURENCE, E.B. Exp. Cell. Res. 21, 394, 1960
Zitiert bei Knöfler
21. COHLAN, S.Q. BEVELANDER, G. and TIAMSIC, T. Growth inhibition of premature receiving tetracycline. Am. J. Dis. Child. 105, 453, 1963
22. COLAGO, V. et alii An evaluation of the effect of powdered collagen on the healing of experimental bone defects. Canad. J. Surg. 8, 412, 1965
23. COOPER, D.R. and RUSSEL, A.E. Intra- and intermolecular crosslinks in collagen in tendon, cartilage and bone. Clin. Orthop. 67, 188, 1969
24. COX, R.W. and GRANT, R.A. The structure of the collagen fibril. Clin. Orthop. 67, 172, 1969
25. CURRI, S.B. and CAMPAILLA, E. Hyaluronic acid and osteogenesis its influence on embryonal growth and on the development of the bone callus. Clin. Orthop. 18, 433, 1966

26. DE PONTI, L. and BACCARI, G. Observations on the use of cortison in the treatment of the delayed healing of fractures. *Minerva Orthop.* 18, 233, 1967
27. DULCE, H. J. Mineralgehalt und Grundsubstanzzusammensetzung des hyalinen Knorpels und des Knochens. *Hoppe-Seyler, Z. Physiol. Chem.* 319, 257, 1960
28. DULCE, H. J. Mineralgehalt und Grundsubstanzzusammensetzung und Enzymaktivitäten im Kallusgewebe und in rachitischen Knochen von Ratten. *Hoppe-Seyler, Z. Physiol. Chem.* 320, 1, 1960
29. EGER, W. and KÄMMERER, H. On the regeneration of bone tissue examined with tetracycline in transparent bone sections. *Symp. Biol. Hung.* 7, 179, 1967
30. FANTATO, S. Experimental research on the action of ATP and phosphocreatins in the osteogenesis of fracture callus. *Minerva Orthop.* 18, 206, 1967
31. FERNANDEZ, F. Collagen biosynthesis. *Clin. Orthop.* 68, 163, 1970
32. FÖLDES, I. Effect of phosphate esters on callus formation. *Acta chir. Acad. Sci. Hung.* 5, 141, 1964
33. FRIEDENBERG, Z. B. and BRIGHTON, C. T. Bioelectric potentials in bone. *J. Bone Joint Surg.* 48A, 915, 1966
34. FRIEDENBERG, Z. B. and SMITH, H. G. Electrical potentials in intact and fractured tibia. *Clin. Orthop.* 63, 222, 1969
35. FROST, H. M., VILLANUEVA, A. R., ROTH, H., STANISAVLJEVIC, S. Effect of Adrenal corticoids on Chondro-osseous complex osteoclasia. *Henry Ford Hospital Bulletin* 10, 185, 1962
36. FUKADA, E. Piezoelectricity in crystalline high polymers. *Rep. Kobayashi Scientific Res. Lab.* 9, 45, 1959
37. FUKADA, E. and YASUDA, I. On the piezoelectric effect of bone. *J. Phys. Soc. Jap.* 12, 1158, 1957

38. GLIMCHER, M. J. Molecular biology of mineralized tissues with particular reference to bone. *Rev. mod. Phys.* 31, 359, 1959
39. GRUNDFEST, H. G. Some comparative biological aspects of membrane permeability control. *Feder. Proc.* 26, 1613, 1967
40. HANCOX, N. M. and BOOTHROYD, B. Electron microscopy of the early stages of osteogenesis. *Clin. Orthop.* 40, 153, 1965
41. HERRING, G. M. The chemical structure of tendon cartilage and bone matrix. *Clin. Orthop.* 30, 261, 1968
42. IIDA, H. Study on dynamic and electric calluses of bone. *J. Jap. Orthop. Surg. Soc.* 31, 645, 1957
43. IVES und GANZ Zitiert bei Bassett: siehe Nr. 9.
44. JAHN, T. A possible mechanism for the effect of electrical potentials on apatit formation in bone. *Clin. Orthop.* 56, 261, 1968
45. KÜNTSCHER, G. Das Kallusproblem. *Prakt. Chir. Stuttgart*, Enke 1970
46. LAITINEN, O. The metabolism of collagen and its hormonal control in the rat. *Acta Endocrin. accomp. Vol.* 56, Suppl. 120, 1967
47. LELKES, G. and MESZAROS, L. In *Grundlagen der Eierschalentherapie*. S. Krompecher, Fischer, Jena 1958
48. LINDHOLM, S., LINDHOLM, R. and LIUKKO, P. Fracture healing and mastcells. Influence of 17-Hydroxycorticosterone. *Acta. Orthop. Scand.* 38, 123, 1967
49. LINDHOLM, S., LINDHOLM, R. and PAASIMÄKI, J. Fracture healing and mastcells. Action of combined growth hormone and thyreotropin. *Acta Orth. Scand.* 38, 129, 1967
50. MASTRORILLI, A. Nozione sulla dimetazina nel consolidamento delle fratture. *Min. Orthop.* 17, 178, 1966
51. MAURITIO, A. Effect of systemic and local treatment with cortical and androgenic steroids on experimental osseous callus. *Arch. Orthop. (Milano)* 78, 285, 1965

52. MILCH, R.A., RALL, D.P. and TOBIE, J.F. Fluorescence of tetracycline antibiotics in bone. *J. Bone and Joint Surg.* 40A, 897, 1958
53. MILCH, R.A., TOBIE, J.F. and ROBINSON, R.A. Histochem., Cytochem. 9, 261, 1961
54. MILLER, E.J. and MARTIN, G.R. The collagen of bone. *Clin. Orthop.* 59, 195, 1968
55. MILLS, B.G. and BAVETTA, L.A. Bone collagen dynamics. *Clin. Orthop.* 57, 267, 1968
56. MILLST, J., DAVIS, H. and BROADHURST, B.W. The use of a whole bone extract in the treatment of fractures. *Manitoba Med. Rev.* 45, 92, 1965
57. MÜNZENBERGER, K.J. und GEBHARDT, M. Tetracyclin und Knochenkolagen 1969.
58. NAKAGAWA, M. and TATEIWA, K. The influence of pH on the growth rate of bone. *J. Bone Joint Surg.* 37A, 1298, 1955
59. NORTON, L.A., PROFFIT, W.R. and BENNETT, J.C. Effects of tetracycline on bone growth in organ culture. *Growth* 31, 113-124, 1968
60. O'CONNOR, B.T., CURREY, J.D., CHARLTON, H.M., KIRBY, D.R.S. and WOODS, C. Effects of electrical currents on bone in vivo. *Nature* 222, 162, 1969
61. PAFF 1948 Zitiert bei Bassett
Siehe Nr. 9.
62. PIPINO, F. e SIMONE, C. Influenza del potassio sull'evoluzione delle fratture sperimentali. *Minerva Orthop.* 15, 178, 1964
63. RAMACHANDRAN, G.N. and KARTHAN, G. Structure of collagen. *Nature*, 176, 593, 1955
64. ROBINSON, R.A. and CAMERON, D.A. Electromicroscopy of cartilage and bone matrix at the distal epiphyseal line of the femur in the newborn infant. *J. Biochem. Cyt.* 2, Suppl. 252, 1956
65. ROGERS, H.J., WEIDMANN, S.M. and PARKINSON, A. Studies on the skeletal tissues. *J. Biochem.* 50, 537, 1952
66. SHAW, J.L. and BASSETT, C.A.L. The effects of varying oxygen concentrations on osteogenesis in embryonic cartilage in vitro. *J. Bone Joint Surg.* 49A, 73, 1967
67. SCHRYVER, M. and GWATKIN 1964 Zitiert bei Bassett:
siehe Nr. 9.

68. SINGH, R.H. and UDUPA, K.N. Some investigations on the effect of insulin in healing of fractures. Indian J. med. Res. 54, 1071, 1966
69. STEINBERG, M.E., BOSCH, M.D. and SCHWAN, A. and GLAZER, R. Electrical potentials in stressed bone. Clin. Orthop. 61, 294, 1968
70. TAVES, D.R. Mechanism of calcification. Clin. Orthop. 42, 207, 1965
71. TRUETA, J. and LITTLE, K. The vascular contribution to osteogenesis. J. Bone Joint Surg. 42B, 367, 1960
72. UDUPA, K.N. and GUPTA, L.D. The effect of growth hormone and thyroxine in healing of fracture. Indian J. med. Res. 53, 623, 1965
73. VEIS, A., SPECTOR, A.R. and CARMICHAEL, D.J. The organization and polymerization of bone and dentin collagens. Clin. Orthop. 66, 188, 1969
74. WASSERMANN, F. and YAEGER, J.A. Fine structure of the osteocyte capsule and of the wall of the lacunae in bone. Z. Zellforsch. 63, 1965
75. WEIGERT, M. Die Förderung der Osteogenese durch induktiven Wechselstrom. Z. Orthop. 107, 362, 1970
76. WEIGERT, M. Die Anregung der Knochenbildung durch elektr. Strom. Habilitationsschrift 1971 Fachbereich 6 der FU Berlin
77. WEIGERT, M. und MÜLLER, J. Die Beeinflussung der Knochenbruchheilung durch Gleich- und Wechselstrom. 57. Tagung Dt. Ges. Orthop. Traum. Kiel, 1970
78. WOJTALIK, A. The delayed consolidation of compound fractures in rabbits caused by tropical application of some antibiotics. Pozn. Towarzy. Przyjac. Nauk. Wyd. Lek. Prace Kom. Med. Doswiad. 27, 321, 1964
79. YASUDA, I. On the piezoelectric activity on bone. J. Jap. Orthop. Soc. 28, 267, 1954

80. YASUDA, I., NOGUCHI, K. and
SATA, T. Dynamic callus and electric
callus. J. Bone Joint Surg.
37A, 1292, 1955
81. YAMAGISHI, M. and YOSHIMURA, Y. The biochemics of fracture
healing. J. Bone Joint Surg.
37A, 1935, 1955
82. YOUNG, R. W. Cell proliferation and spe-
cialisation during endochon-
dral osteogenesis in young
rats. J. Cell Biol. 14, 357, 1962

Herrn Professor Dr.med.M. W e i ß e r t danke ich für die Überlassung des Themas, die hilfreiche Einweisung in die Operationsmethodik und für seine stete Hilfsbereitschaft bei der Anfertigung meiner Arbeit und der Lösung der damit verbundenen Probleme.

Herrn Professor Dr.med.G. F r i e d e b o l d danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

Mit Dankbarkeit erwähne ich an dieser Stelle auch Herrn Professor Dr.med.vet.K. D ä m m r i c h, der mich in die histologische Präparationstechnik einwies und hilfreich bei der Anfertigung der Präparate unterstützte.

Lebenslauf

Am 4. Mai 1942 wurde ich als Tochter des Verwaltungs-
oberamtmanns Werner Schneider und dessen Ehefrau Vera,
geborene Müller, in Berlin geboren. Durch die Flucht
meiner Eltern nach Lübeck, Schleswig-Holstein, wurde
ich im Jahre 1949 dort eingeschult, kam Ostern 1953 in
die Oberschule, wo ich bis zu meinem Abitur im Februar
1962 blieb.

Vom Wintersemester 1962/63 bis zum Sommersemester 1968
studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Freien
Universität Berlin Humanmedizin und legte am 1. Oktober
1968 mein Staatsexamen ab.

Als Medizinalassistentin arbeitete ich 4 Monate in der
Kinderheilkunde, 6 Monate in der Inneren Medizin und
5 Monate in der Chirurgie.

Am 5. März 1970 wurde ich approbiert, seit 1. November
1970 arbeite ich als Assistenzärztin im Kaiserin-Auguste-
Viktoria Haus, der Kinderklinik der Freien Universität
Berlin.

Am 19. Oktober 1967 heiratete ich in Berlin den Juristen
Franz-Joachim Göhre, am 29. Mai 1971 wurde unser erstes
Kind - Till Florian - geboren.

